

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE	3
I- ETHIOPATOGENIE	4
I-1- Agent pathogène	4
I-2- Caractéristiques génomiques et structurales	4
I-2-1- Génome	4
I-2-2- Structure du virus	4
I-3- Physiopathologie	8
I-3-1- Infection cellulaire	8
I-3-2- Réplication virale	8
I-3-3- Réponse immunitaire et mécanisme d'évasion immunitaire	9
I-3-3-1- Réponse antivirale immédiate	9
I-3-3-2- Évasion virale et échappement au système immunitaire	11
I-3-3-3 Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection	12
I-4- Réservoir du virus	12
I-5- Transmission	13
II- DIAGNOSTIC	14
II-1- Diagnostic positif	14
II-2- Diagnostic étiologique	27
II-3- Diagnostic de gravité	27
III- TRAITEMENT	30
III-1- Curatif	30
III-1-1- Buts	30
III-1-2- Moyens	30
III-1-2-1- Oxygénothérapie	30
III-1-2-2- Anticoagulation	32
III-1-2-3- Corticothérapie	33
III-1-2-4- Nutrition et hydratation	34
III-1-2-5- Antibiothérapie	35
III-1-2-6- Les thérapies antivirales (virucides) et adjuvantes	35
III-1-3- Indications	38
III-1-3-1- Prise en charge de la forme grave	38

III-1-3-2- Prise en charge de la forme modérée	39
III-1-3-3- Prise en charge de la forme légère	39
III-2- Préventif.....	40
III-2-1- Gestes barrières	40
III-2-2- Equipements de protections individuelles (EPI).....	40
III-2-3- Vaccination	40
DEUXIEME PARTIE	43
I- CADRE D'ETUDE ET POPULATION	44
I.1- Cadre d'étude.....	44
I.2- Les locaux.....	44
I.3- Le personnel	46
II- PATIENTS ET METHODES	47
II-1- Patients	47
II-1-1- Critères d'inclusion	47
II-1-2- Critères de non inclusion.....	47
II-1-3- Population d'étude.....	47
II-2- Méthodologie.....	47
II-2-1- Type d'étude.....	47
II-2-2- Période d'étude.....	47
II-2-3- Données	47
II-2-3-1- Paramètres étudiés.....	49
II-2-3-2- Collecte et analyses des données.....	50
II-3- L'éthique.....	50
III- RESULTATS	51
III-1- Données épidémiologiques	51
III-1-1- L'âge	51
III-1-2- Le genre	51
III-1-3- La nationalité	52
III-1-4- Les comorbidités.....	52
III-1-5- Provenance.....	53
III-1-6- Délai d'admission en Réanimation.....	54
III-1-7- Période d'admission	55
III-1-8- Transport des malades	55
III-2- Les données cliniques	56

III-3- Les données paracliniques	57
III-3-1- La biologie	57
III-3-2- L'échographie cardiaque.....	59
III-3-3- Tomodensitométrie (TDM) thoracique à l'admission	59
III-4- Les données thérapeutiques	60
III-4-1- L'oxygénothérapie	60
III-4-1-1- Le support ventilatoire	60
III-4-1-2- La VNI	61
III-4-1-3- L'intubation oro-trachéale	61
III-4-2- La corticothérapie	62
III-4-3- L'antibiothérapie.....	63
III-4-4- L'anticoagulation	64
III-4-5- Hémodialyse	64
III-5- Les modalités évolutives	64
IV- DISCUSSION	67
IV-1- Contraintes et limites de l'étude.....	67
IV-2- Les données épidémiologiques	67
IV-2-1- L'âge	67
IV-2-2- Le genre	67
IV-3- Les comorbidités	68
IV-4- Provenance des malades et délai d'admission.....	73
IV-5- Etat clinique des malades à l'arrivée en réanimation.....	73
IV-6- Bilan biologique à l'admission	76
IV-7- Tomodensitométrie à l'admission	77
IV-8- La prise en charge	79
IV-9- Les complications	86
IV-10- Le décès	88
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	89
BIBLIOGRAPHIE	93

INTRODUCTION

En décembre 2019, un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexpliquées. En Janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) déclara l'urgence de santé publique mondiale et attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus. Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique responsables de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans. L'Afrique a été atteinte plus tard et le Sénégal a connu son premier cas d'infection à COVID le 2 Mars 2020.

Face à cette pandémie mondiale, les autorités sanitaires sénégalaises ont mis en place une stratégie de riposte avec la création de Centres de Traitements des Epidémies (CTE) et des services de Réanimation attenants spécialement dédiés à la prise en charge des formes graves de cette pathologie.

La prise en charge des formes graves de l'infection à COVID-19 posait une problématique majeure du fait de sa grande mortalité. En effet, face à cette nouvelle pandémie, peu de données thérapeutiques étaient disponibles. La gestion de la détresse respiratoire représentait toute la difficulté de la prise en charge. De même cette forme grave était associée à la survenue de complications, notamment cardiovasculaire, rénale et thrombo-emboliques rendant le pronostic des malades péjoratif.

L'unité de Réanimation COVID-19 du Centre Hospitalier National Universitaire de Fann fut le premier service de Réanimation chargé à la prise en charge des formes graves. Ce service hospitalier a été le seul, pendant plusieurs mois, à prendre en charge des patients présentant une détresse respiratoire lié au COVID-19. Composée de praticiens hospitaliers seniors anesthésistes-réanimateurs, cette unité était placée en première ligne dans la lutte contre cette nouvelle pathologie

tant effrayante par sa grande contagiosité qu'imprévisible du fait du manque de données disponibles pour sa prise en charge.

En effet une des grandes difficultés à ce moment dans la prise en charge de l'infection à COVID-19 en général et en particulier de la forme grave était le manque de consensus quant aux données cliniques et thérapeutiques.

Plusieurs études réalisées, avec de faibles niveaux de preuves scientifiques et souvent contradictoires, rendaient encore plus difficile l'adoption de protocoles thérapeutiques.

Les sociétés savantes nationales avec à sa tête la Société Sénégalaise d'Anesthésie Réanimation et Médecine d'Urgence (SOSEAR) a produit le 27 Avril 2020 un guide de protocole pour la prise en charge des cas sévères de COVID 19 au Sénégal permettant une prise en charge plus standardisé des formes graves.

Après 10 mois de prise en charge des patients présentant une forme grave de COVID-19, un état des lieux s'imposait.

Ainsi nous avons mené notre étude qui avait comme :

Objectif général : Faire une évaluation de la prise en charge des formes graves de COVID-19 au Sénégal.

Objectifs spécifiques :

- Décrire le profil épidémiologique des patients présentant une forme grave de COVID 19.
- Décrire les aspects cliniques et paracliniques des patients admis en réanimation pour une forme grave de COVID 19.
- Décrire les traitements administrés aux patients.
- Décrire les modalités évolutives des patients pris en charge en réanimation pour une forme grave de COVID-19.

PREMIERE PARTIE

I- ETHIOPATOGENIE

I-1- Agent pathogène

Le virus SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN à polarité positif qui appartient à la famille des Coronaviridae, à la sous-famille des Coronavirinae, au genre Betacoronavirus et au sous-genre Sarbecovirus [1] (**Figure 1 B**)

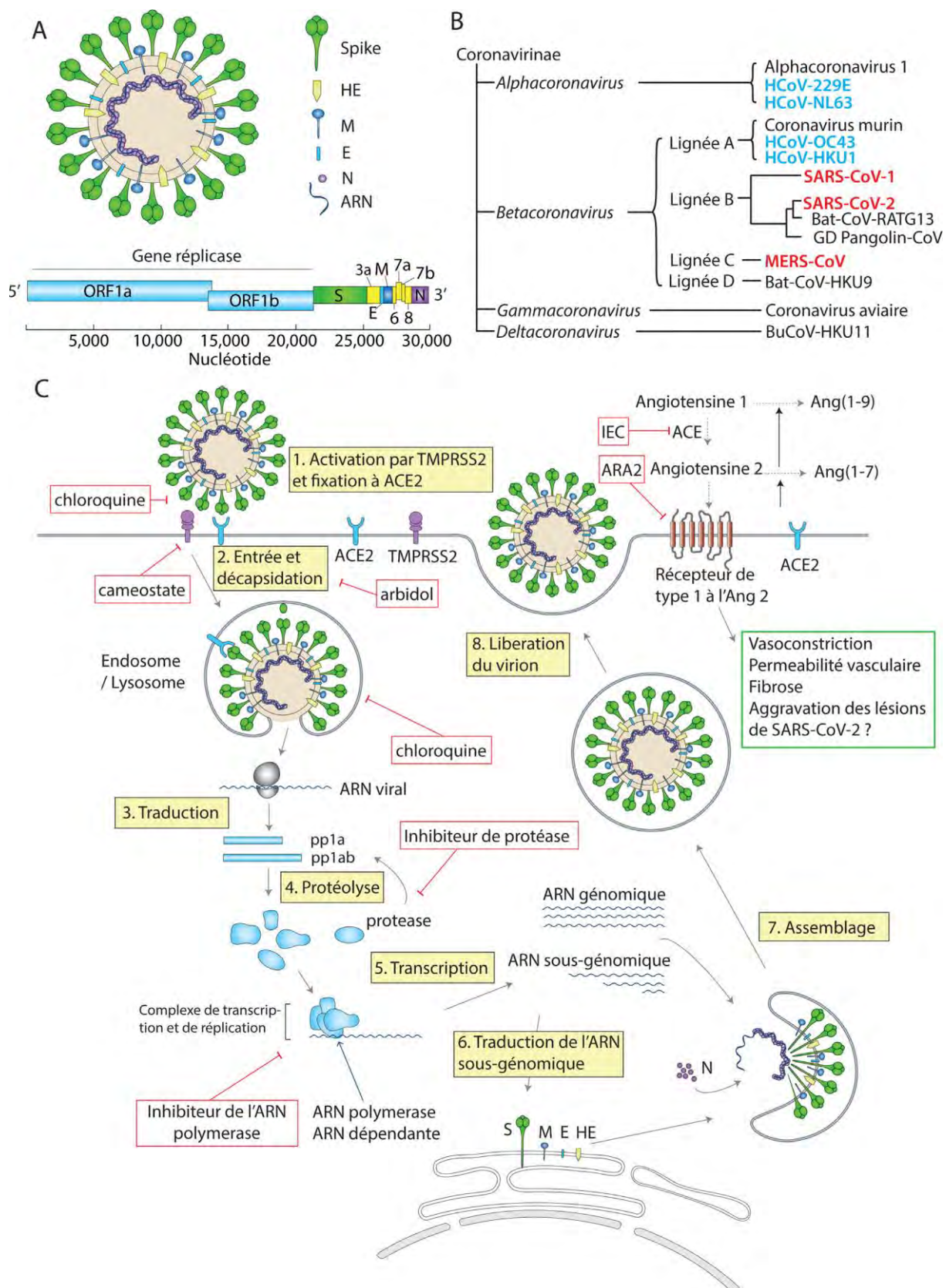
I-2- Caractéristiques génomiques et structurales

I-2-1- Génome

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb [2] (**Figure 1 A**). Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale [3]. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont 4 glycoprotéines membranaires (la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Estérase (HE), les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capsid (N)

I-2-2- Structure du virus

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E) (**Figures 2 et 3**). La protéine S est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire [4].



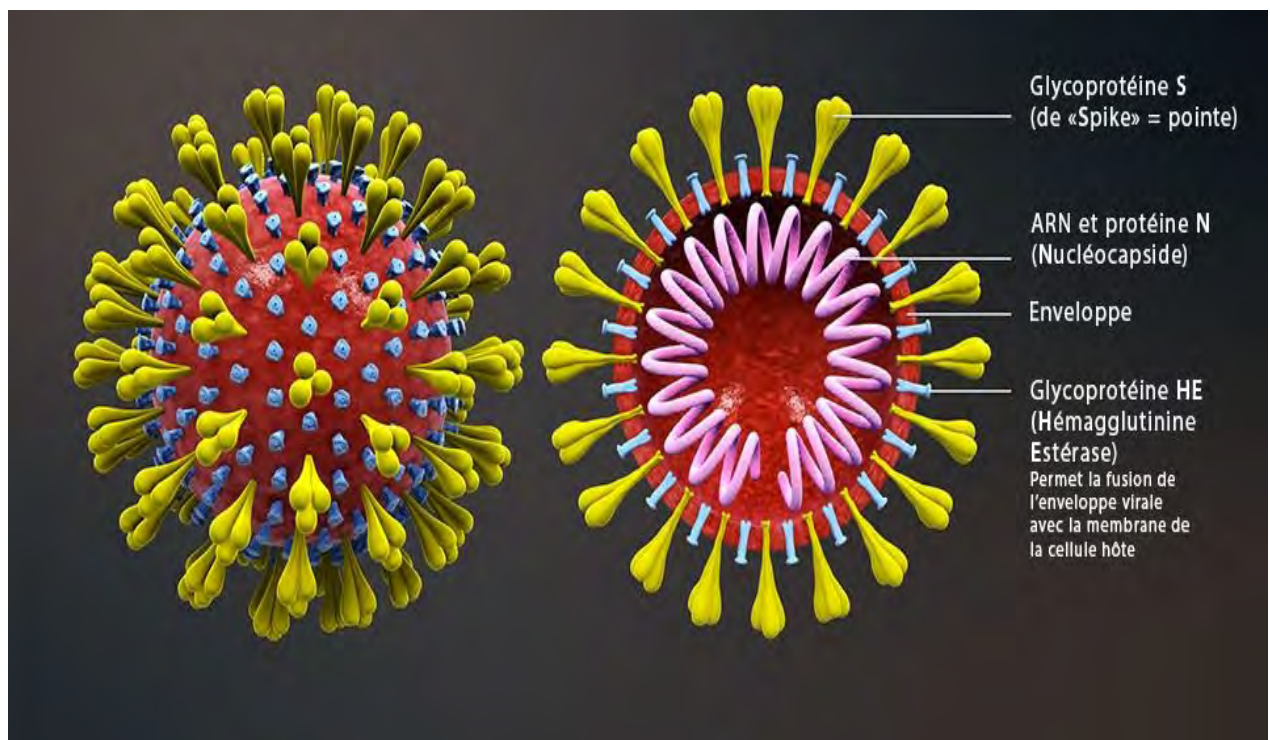


Figure 2 : Schéma simplifié du SARS-COV2 [4].

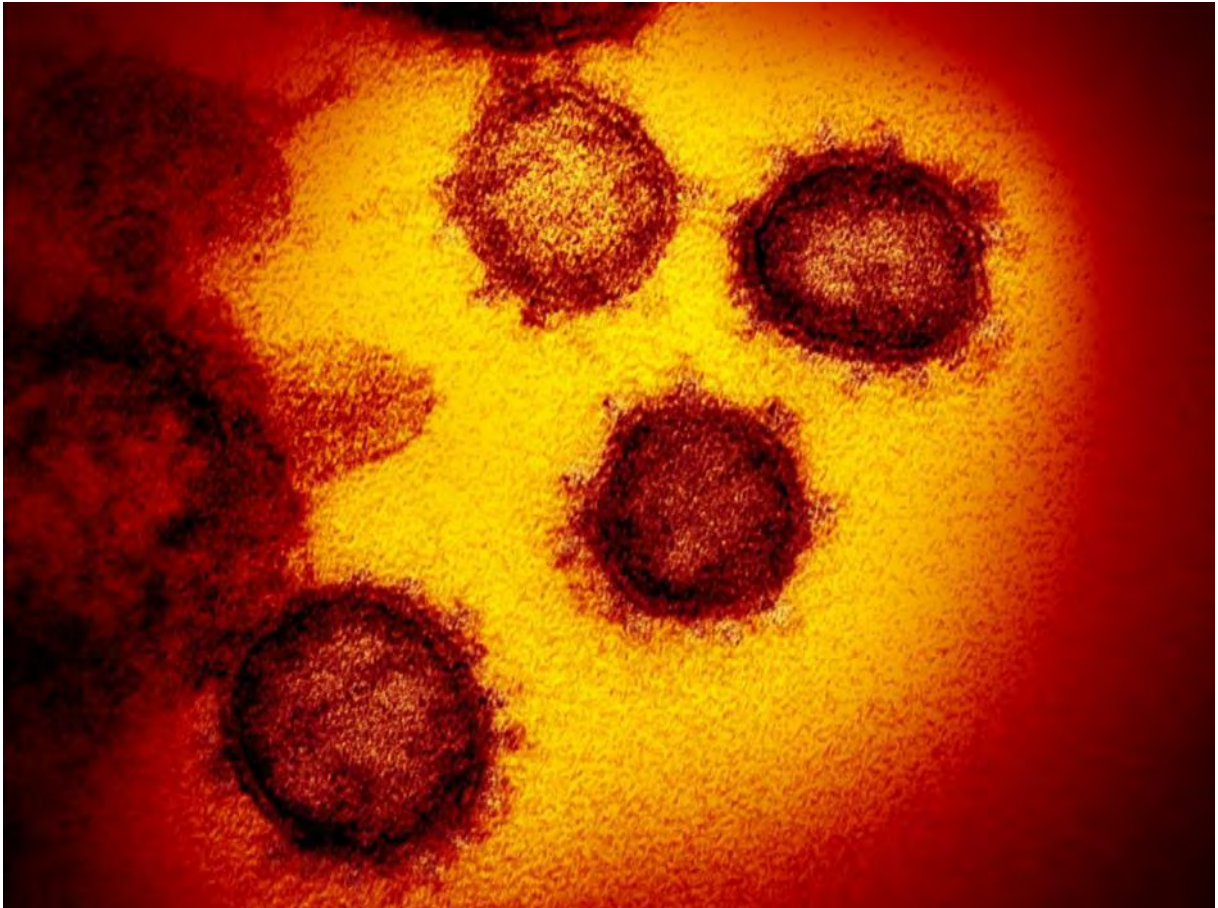


Figure 3 : Virus du SARS-COV2 in vitro [65].

I-3- Physiopathologie

I-3-1- Infection cellulaire

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire de l'ACE2, une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 pour rentrer dans la cellule hôte [5,6] (**Figure 1 C**). Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 de la protéine S à l'ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant la sous unité S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire [3,7]. Cette fusion nécessite l'activation de la protéine S par le clivage au niveau de la jonction des sous unités S1/S2 et d'un autre site de la sous unité S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) [8]. Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine [9] permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale [10] et pourrait majorer le potentiel infectant du virus [11]. En dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas l'ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in-vitro [12].

I-3-2- Réplication virale

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (polyprotéine 1a et polyprotéine 1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication [3,7]. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside

et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales [7].

I-3-3- Réponse immunitaire et mécanisme d'évasion immunitaire

I-3-3-1- Réponse antivirale immédiate

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale (**Figure. 4**). L'infection des cellules épithéliales et immunitaires génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs liant l'ARN viral ou des protéines de surface virales. Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription [13]. Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF-alpha, Interleukine-1, Interleukine-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles [14]. Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT [15]. La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes TCD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées [16]. L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF- alpha, Interleukine-1, Interleukine-6, chimiokines). Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable.

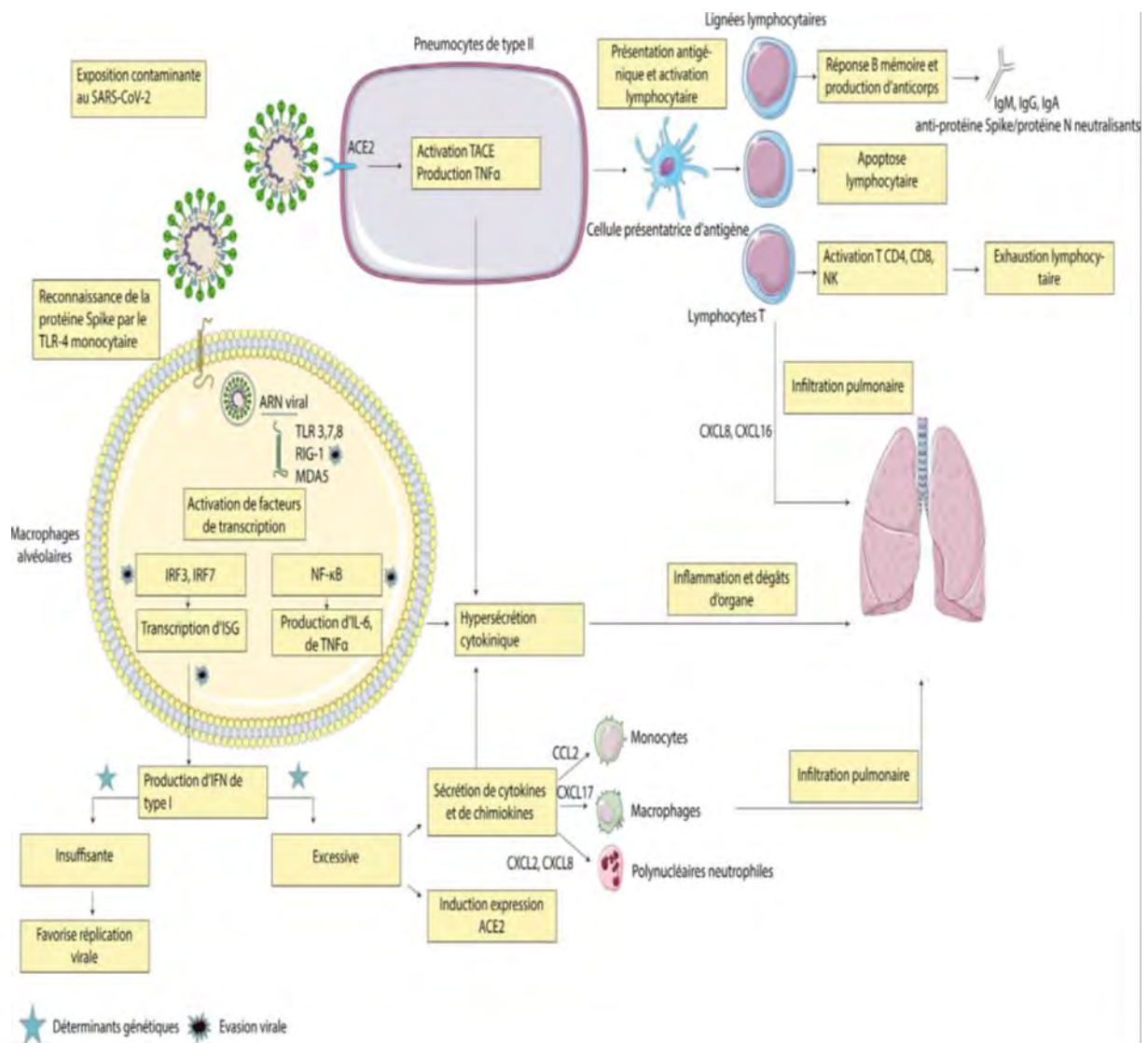


Figure 4 : Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection à SARS-CoV-2 [1].

I-3-3-2- Évasion virale et échappement au système immunitaire

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

- Echappement à la reconnaissance antigénique par les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (Pattern Recognition Receptors ou PRR) via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral [17] [18];
- Diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5 [19] [20];
- Inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING et d'IRF-3 [21] [22] [23] [24].
- Blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR et de la phosphorylation de STAT-1 [25] [26];
- Blocage de la signalisation NF- κ B par les protéines PLP du SARS-CoV-1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV [27] [28] [29].

Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire [30,31], et des modélisations d'interaction protéique suggèrent que ses protéines NSP13 et NSP15 pourraient également interagir avec la protéine TBK-1 et diminuer l'activation d'IRF-3 [32]. Ces mécanismes de résistance au système immunitaire pourraient avoir été acquis chez la chauve-souris, qui présente une sécrétion constitutive d'IFN-I [33].

I-3-3-3 Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire [34] [35] [36].

I-4- Réservoir du virus

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV (**Figure 1 B**) dont le réservoir est la chauve-souris [5]. Cependant, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV [15] [16]. Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie) [7]. Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2 [4] [5] [6]. Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin [37] [38], accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocation du domaine de liaison [20]. Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019 [39]. Néanmoins, l'analyse phylogénétique de virus isolés en Chine révèle

qu'au moins deux souches différentes de SARS-CoV-2 étaient apparues plusieurs mois avant les premiers cas décrits [40].

I-5- Transmission

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Les particules lourdes émises peuvent être projetées à quelques mètres de distance (1,5 à 2 mètres) mais ne persistent pas dans l'air. C'est de cette constatation qu'a été formulé en partie les mesures barrières à savoir la distanciation sociale préconisée dans la prévention du COVID-19. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale [41], il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes [41]. En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles [35] et le sang des patients infectés [42] [44] [45] [46]. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles [44] et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains [46], il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés [47]. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit [45].

II- DIAGNOSTIC

II-1- Diagnostic positif

❖ Circonstances de découverte

Après une période d'incubation silencieuse de 5 à 6 jours (pouvant aller jusqu'à 14 jours), la forme grave de l'infection à COVID-19 se caractérise principalement par la survenue d'une détresse respiratoire aigüe. Celle-ci est précédée de prodromes à type de syndrome grippal fait d'une fièvre d'apparition aigue supérieure à 39 degrés, parfois accompagnées de frissons, des céphalées, des myalgies, d'une toux (sèche dans la majorité des cas) associée à une sensation de dyspnée, une asthénie physique, une anorexie et des douleurs thoraciques. Ces signes sont souvent associés une anosmie et une agueusie. Ce tableau clinique survient dans la majorité des cas chez des patients porteurs de cormorbidités à savoir :

- Age supérieur à 60 ans
- Antécédents cardiovasculaires : HTA ; AVC ; coronaropathie ; chirurgie cardiaque ; insuffisance cardiaque NYHA 3 ou 4.
- Cardiopathie
- Pathologies respiratoires chroniques (BPCO ; Asthme)
- Diabète et obésité
- Néoplasie
- Grossesse (3ème trimestre)
- Maladie rénale chronique (clairance créatinine inférieure à 60ml/L)
- Immunodépression.

❖ Examen clinique

Le tableau clinique est dominée par un tableau de pneumonie avec une détresse respiratoire.

→ L'examen général est marqué par une altération de l'état général avec asthénie physique intense. Une fièvre peut être présente mais en général peu marquée. Des sueurs, une tachycardie, une hypertension artérielle systolo-diastolique et une désorientation spacio-temporelle en rapport avec une hypercapnie peuvent être observées.

→ L'examen physique pleuro-pulmonaire met en évidence un syndrome de condensation pulmonaire

- Une saturation périphérique en oxygène (SpO₂) inférieure ou égale à 90%
- Une polypnée avec une fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles par minute ou une bradypnée avec une fréquence respiratoire inférieure à 10 cycles par minute voire des pauses respiratoires.
- On peut également observer des signes de luttés avec : un tirage sus claviculaire, un tirage sus sternal ou une respiration abdominale paradoxale avec un balancement thoraco-abdominal.
- L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles crépitants le plus souvent bilatéraux dont l'étendue est fonction du degré d'atteinte pulmonaire.

❖ Signes paracliniques

➤ Imagerie thoracique

Compte tenu des délais d'obtention des résultats de la RT-PCR, technique diagnostique de référence, le scanner thoracique joue un rôle pivot dans le triage des patients arrivant aux urgences, permettant de les hospitaliser en services « COVID » ou « non-COVID ». Le scanner initial doit être réalisé sans injection mais une injection est nécessaire en cas de suspicion d'embolie pulmonaire.

L'extension lésionnelle au scanner est corrélée à la sévérité clinique de la maladie. La sensibilité du scanner pour le diagnostic de COVID-19 est supérieure à 90 %, les faux négatifs (scanners normaux alors que la maladie est présente) correspondant généralement à des patients présentant des symptômes depuis moins de 3 jours [75] [76]. La spécificité du scanner est plus variable. Des séries chinoises et italiennes rapportent des valeurs de 25 % et 56 % respectivement [75] [76], mais elle pourrait atteindre 70 % selon d'autres séries encore non publiées.

- **Présentation scanographique typique**

Les anomalies scanographiques les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des plages de « verre dépoli » (environ 80 % des cas), multifocales, bilatérales, asymétriques. L'atteinte prédomine classiquement dans les régions périphériques, postérieures et basales [76] (**Figure 5**). Il n'y a généralement pas de syndrome micronodulaire, d'excavation, de lignes septales, ni d'adénomégalias médiastinales. D'autres signes ont été rapportés comme la présence de fines réticulations, d'épaississement péribronchovasculaire, de dilatations vasculaires péri ou intralésionnelles ou de signes de distorsion parenchymateuse [76]. La présentation classique du COVID-19 pourrait être assez proche de celle d'autres pneumopathies virales, mais la topographie périphérique des lésions, la présence de fines réticulations et l'épaississement péribronchovasculaire seraient plus fréquemment retrouvés dans la pneumonie COVID-19.

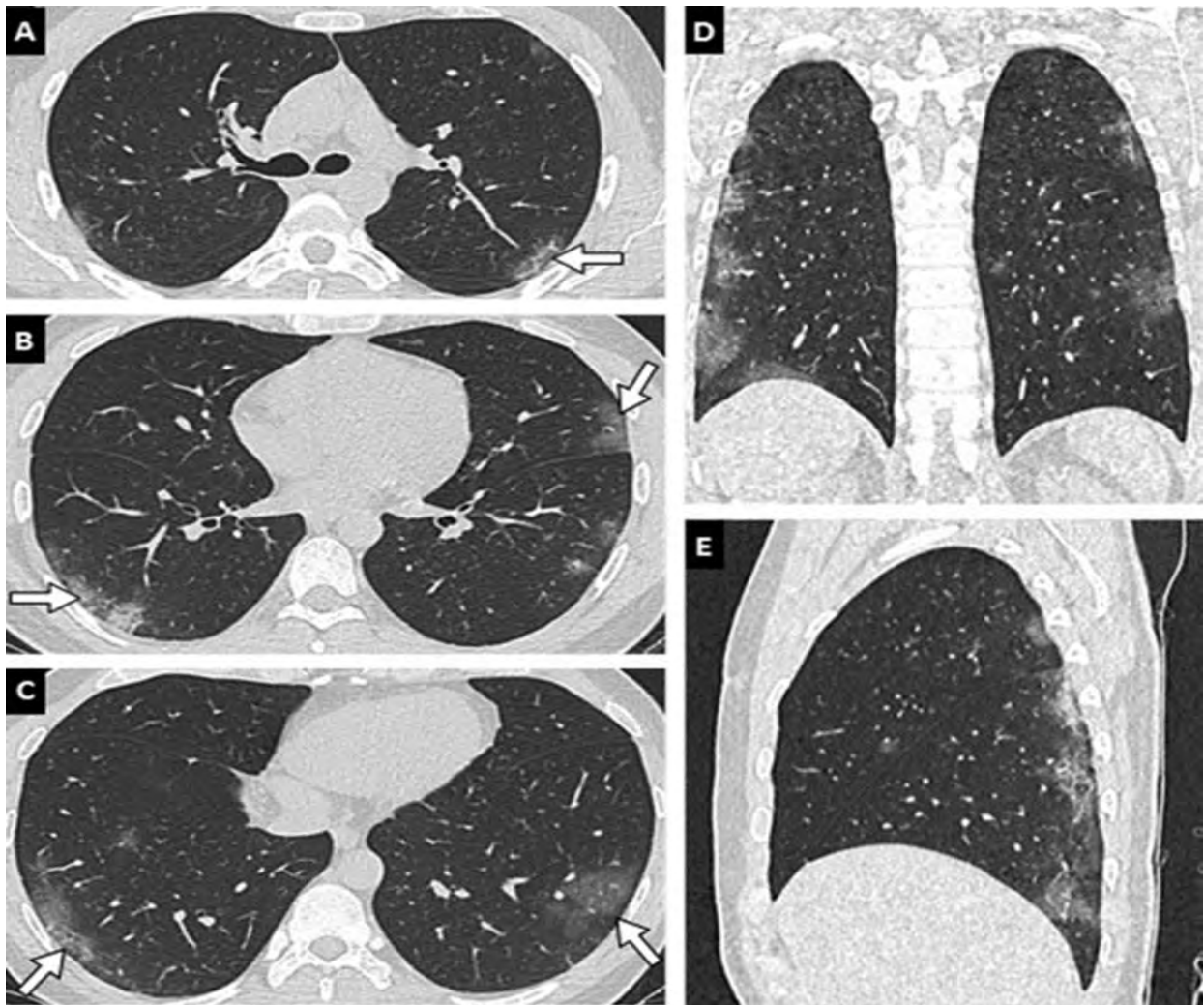


Figure 5 : Images scanographiques typiques du COVID 19 [76].

- **Evolution des lésions scanographiques**

Les plages en verre dépoli ont tendance à progresser au cours du temps, à la fois en étendue et en densité. Le suivi scanographique voit classiquement le « verre dépoli » évoluer vers un aspect dit de « crazy paving » (superposition de verre dépoli et de réticulations intra-lobulaires) et/ou de condensations parenchymateuses plus ou moins rétractiles. L'atteinte scanographique est maximale autour de J10 puis on observe le plus souvent une diminution progressive en taille et en densité des opacités parenchymateuses [77].

- **Aspects atypiques**

Dans près de 10 % des cas, l'atteinte pulmonaire du COVID-19 peut se présenter sous la forme de condensations pseudo-nodulaires, parfois accompagnées d'un signe du « halo inversé » faisant évoquer un pattern de pneumonie organisée. Des présentations unilatérales sont possibles dans 20 à 30 % des cas environ, généralement à un stade précoce avant que les lésions ne se bilatéralisent. On décrit également des atteintes à prédominance péribronchovasculaire ou parfois apicale [77] [78]. Lorsque l'infection survient sur un poumon remanié (ex : emphysème, fibrose), la présentation classique multifocale périphérique est rarement retrouvée, et la comparaison avec les examens antérieurs peut être d'un grand secours.

- **Signes scanographiques de gravité**

Le principal signe scanographique de gravité est l'étendue des anomalies parenchymateuses sur le scanner initial. De nombreuses études rapportent une corrélation entre l'extension des lésions et la sévérité clinique. La Société d'imagerie thoracique française recommande ainsi de grader l'atteinte parenchymateuse selon une classification visuelle en 5 stades, basée sur le pourcentage de poumon lésé : atteinte absente ou minime (< 10 %), modérée (10–25 %), étendue (25–50 %), sévère (50–75 %) ou critique (> 75 %) (**Figure 6**). Parallèlement à l'extension lésionnelle, la densité du parenchyme est également un marqueur de gravité, les condensations parenchymateuses apparaissant plus étendues que le verre dépoli chez les patients les plus graves [79].

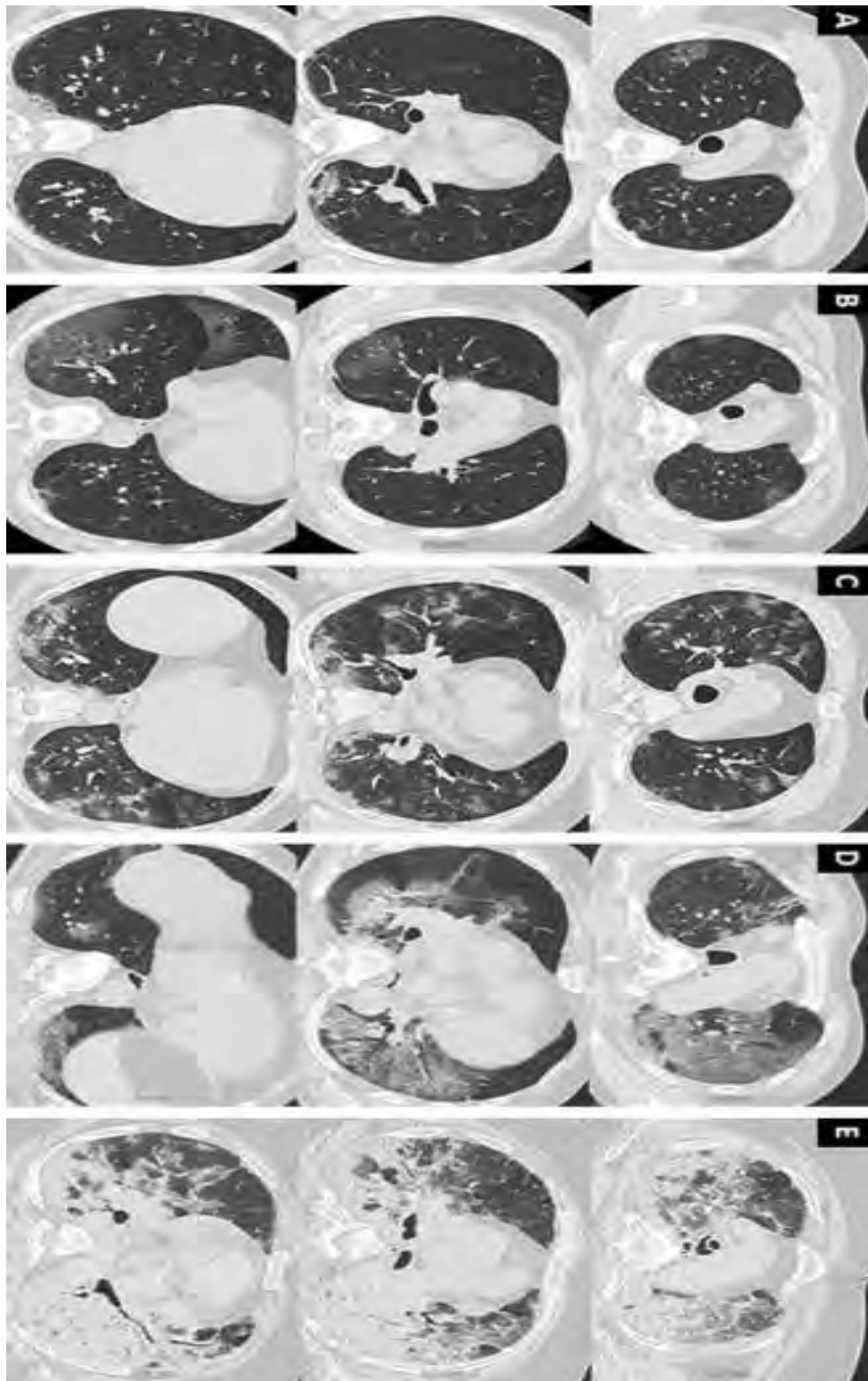


Figure 6 : Différents degrés d'atteinte de pneumonie à COVID-19 : A : inférieur à 10% ; B : 10-25% ; C : 25-50% ; D : 50-75% ; E : supérieur à 75% [76]

➤ **Biologie**

▪ **Diagnostic direct**

Les prélèvements biologiques effectués pour établir le diagnostic dépendent du stade de l'infection :

- A la phase précoce :

Les prélèvements nasaux ou oro-pharyngés obtenus par écouvillonnage profond du nez ou de la gorge (luette) sont les plus communs et les plus sensibles. Ils nécessitent une technique parfaitement maîtrisée par le préleveur [65] : celui-ci doit porter un masque FFP2, des lunettes ou une visière de protection, des gants doublés et une surblouse. Il doit se laver les mains avant et après le geste pour éviter les contaminations nosocomiales. Le prélèvement naso-pharyngé profond peut s'avérer sinon douloureux du moins un peu désagréable pour le patient ; il reste néanmoins le mieux standardisé, le plus sensible et constitue le prélèvement de référence, notamment chez les sujets symptomatiques suspects de Covid-19. Lors de cette même phase, des prélèvements alternatifs à type d'autoprélèvements, faciles à répéter chez des patients pauci- ou asymptomatiques, peuvent être envisagés au prix d'une sensibilité légèrement dégradée ; c'est le cas du prélèvement de salive au niveau de la gorge recueillie après des efforts de toux, en se gargarisant la gorge, et sans n'avoir bu ni mangé depuis au moins 30 minutes, voire de salive endo-buccale ou de l'écouvillonnage du vestibule nasal antérieur [65].

- Au stade de pneumonie virale :

Il faut recourir à des crachats induits (et sans salive) chez un patient non intubé et à une aspiration trachéale ou à un lavage broncho-alvéolaire (LBA) chez un malade en réanimation (intubé). Dans un certain nombre de cas, évalué à 30 % environ, l'ARN viral est détecté dans les échantillons respiratoires profonds sans être amplifié dans les prélèvements oro- ou naso-pharyngés ; dans les formes très inflammatoires, le virus n'est même plus présent dans les poumons [65].

Le virus peut également être recherché dans le sang et dans les selles, notamment au cours des infections sévères. Toutefois, le caractère infectieux du virus qui y est détecté n'est pas avéré, même quand les quantités d'ARN viral paraissent élevées, et le risque de transmission du virus SARS-CoV-2 par le sang ou les fèces n'a pas été documenté [65]. L'excrétion du virus a pu être mise en évidence dans les voies respiratoires ou dans les selles chez certains patients après la disparition des symptômes [65].

- **Détection du génome viral**

Les techniques de détection, parfois abrégées NAAT (de l'anglais nucleic acid amplification tests), reposent sur l'amplification de l'ARN du virus SARS-CoV-2. Il existe schématiquement deux types de technologies qui sont fondées, pour la première, sur l'amplification par la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) et, pour la seconde, sur l'amplification isotherme des acides nucléiques. Des techniques de séquençage à haut débit commencent à trouver leur place dans le diagnostic de l'infection par le virus SARS-CoV-2 [65]

- **Techniques établies sur la RT-PCR**

À la suite de la publication de la séquence complète du génome du SARS-CoV-2 dès le 12 janvier 2020, des tests moléculaires ciblant différentes régions du génome (principalement celles codant l'ARN polymérase ARN-dépendante et les protéines de structure S, M, E et N) ont été développés afin de permettre la détection du génome viral dans les produits biologiques. Ces techniques sont essentiellement établies sur le principe de la RT-PCR en temps réel qui comporte 3 étapes : l'extraction des acides nucléiques de l'échantillon, la transcription inverse des ARN présents en ADN complémentaire grâce à l'utilisation d'une reverse transcriptase (RT) et l'amplification du génome viral grâce à des amorces spécifiques de certains gènes. L'amplification « en temps réel », abrégée RT-PCR ou qPCR (pour real-time PCR ou quantitative PCR), permet d'estimer la charge virale de l'échantillon, qui est exprimée en valeur de Ct, le terme Ct ou *cycle*

threshold étant le nombre de cycles de PCR à partir duquel un signal fluorescent est détecté durant la réaction : plus la valeur de Ct est basse, plus le signal apparaît précocement au cours du processus d'amplification et plus la charge virale est élevée. Bien que la présence de génome viral dans l'échantillon ne préjuge pas de son infectivité, il est désormais établi que le pouvoir infectieux du virus contenu dans un échantillon naso-pharyngé, c'est-à-dire sa capacité à se multiplier en culture cellulaire, est inversement proportionnel à la valeur de Ct et à la proximité avec le début des symptômes [66]. Ce sont les charges virales élevées décelées au stade précoce de l'infection qui correspondent à la phase de plus grande infectiosité et donc à un risque élevé de transmission inter-humaines du SARS-CoV-2.

- **Techniques d'amplification isotherme**

Des tests d'amplification moléculaires fondés sur des principes autres que la PCR sont également disponibles pour la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 en routine [67-69]. En général, l'amplification du matériel génétique à tester est effectuée à température constante et ne nécessite donc pas un thermocycleur pour sa réalisation. On parle alors de techniques d'amplification isotherme. Trois techniques sont réalisées :

- Transcription-mediated amplification (TMA)
- Loop-mediated isothermal amplification (LAMP)
- Nicking and extension amplification reaction (NEAR).

- **Détection des protéines virales**

À l'instar de l'existant pour d'autres virus respiratoires (virus grippaux, virus respiratoire syncytial), il est désormais possible d'utiliser des tests de diagnostic rapide détectant des antigènes de SARS-CoV-2 par immuno-chromatographie [65]. L'interprétation de la réaction (antigène-anticorps) est visuelle (Figure 1) ou bien bénéficie de l'aide d'un analyseur assurant une lecture plus objective. Le résultat de l'analyse est disponible en une quinzaine de minutes. Ces tests, qui

sont unitaires, peuvent être employés par des non biologistes sous forme de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) ou de tests de diagnostic rapide (TDR) au sein des laboratoires de biologie médicale. Les mêmes normes de sécurité que celles précédemment mentionnées (équipements de protection individuels, zone de manipulation dédiée, élimination sécurisée des déchets...) doivent être respectées par les opérateurs [65].

Outre des résultats faussement positifs qui ont abouti au retrait de certains produits, le principal écueil de ces tests est leur manque de sensibilité par rapport à ceux dépistant le génome viral, les plus performants permettant la détection d'échantillons qui, analysés par RT-PCR classique, présentent des valeurs de $Ct \leq 30$. Néanmoins, ils permettent d'identifier rapidement des sujets présentant des charges virales élevées, par exemple dans les services d'urgence des établissements de soins ou parmi les personnels soignants, afin de prévenir les départs d'épidémie [65].

- **Culture du virus**

Le SARS-CoV-2 est relativement facile à cultiver sur des lignées cellulaires. Parmi celles-ci, la lignée continue Vero E6, issue de reins de singe vert, est particulièrement utilisée. Compte tenu du caractère hautement pathogène de ce virus, il doit être cultivé impérativement dans des conditions de confinement L3. Même si elle est réalisée essentiellement à des fins de recherche dans des laboratoires spécialisés, la culture du virus est néanmoins intéressante pour isoler les nouveaux variants de SARS-CoV-2 [65].

- **Diagnostic indirect**

Les techniques sérologiques mettant en évidence une réponse humorale chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2 sont encore en plein développement, même si de nombreuses trousse de diagnostic sont déjà commercialisées. Elles repèrent

généralement les anticorps dirigés contre la protéine S et/ou la protéine N, et trois principaux types de tests sont disponibles [65]:

- Les tests reposant sur une méthode immunoenzymatique, qui permettent d'examiner un nombre élevé de sérums, certains d'entre eux mettant en évidence différents isotypes d'anticorps (IgM, IgA, IgG) et d'autres, uniquement les IgG ; ils peuvent être adaptables sur des automates d'analyses.
- Les tests rapides par immunochromatographie, qui sont réalisés de façon unitaire en moins de 15 minutes et qui, pour certains, détectent séparément les anticorps des classes IgM et IgG et pour d'autres, que les IgG ou des anticorps totaux ; ces tests, de type TROD, peuvent être exécutés en dehors d'un laboratoire de biologie médicale à partir de sérum ou de sang total prélevé par microponction au niveau de la pulpe du doigt [65].

- **Cinétique de la réponse humorale**

Les anticorps spécifiques des classes IgM ou IgA apparaissent assez précocement, 7 à 9 jours après le début des symptômes. Ils sont plus volontiers présents au cours des infections sévères chez les patients hospitalisés, notamment ceux en réanimation. Leur détection peut s'étaler sur plusieurs semaines. Leur présence est inconstante, même dans les formes graves [70] [71] [72].

Les anticorps spécifiques de classe IgG peuvent être détectés avec plus ou moins de retardement par rapport au début des signes cliniques, mais beaucoup plus précocement chez les patients souffrant d'une forme grave d'infection à Covid-19 [73]. Au contraire, dans les formes pauci-symptomatiques ou asymptomatiques, leur détection est volontiers différée au-delà du quatorzième jour et jusqu'à 30 jours après le début des signes cliniques. Environ deux tiers des patients asymptomatiques ou présentant une forme bénigne ne développent pas de réponse humorale (65)

- **Interprétation des données sérologiques et indications des tests de sérodiagnostic**

La présence d'anticorps sériques de classe IgG anti-SARS-CoV-2 est indicative d'un contact antérieur avec ce virus ; à l'inverse, leur absence ne permet pas d'exclure cette éventualité. Chez les sujets dont le tableau clinique est sévère, l'existence dans leurs sérums d'IgM ou d'IgA spécifiques est en faveur d'une infection récente ; dans les formes où le virus n'est plus décelé dans les voies respiratoires supérieures, ce profil sérologique pourrait être un apport diagnostique, à hauteur de 20 % des cas (**Tableau 1**) [73].

De nombreuses incertitudes pèsent encore sur l'interprétation des analyses sérologiques. Compte tenu de ces incertitudes, la place de la sérologie dans le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 reste encore à préciser. Toutefois, à ce jour, deux indications peuvent néanmoins être retenues :

- D'une part, lorsque le virus n'est pas décelé par RT-PCR dans les sécrétions rhino-pharyngées ou pulmonaires, les anticorps des classes IgM ou IgA sont habituellement détectables à la phase précoce d'une infection sévère [65]
- D'autre part, pour documenter une infection passée, même si la présence d'anticorps de classe IgG ne préjuge pas à titre individuel d'une protection contre une réinfection, et sans qu'il soit possible d'exclure formellement un contact antérieur avec le SARS-CoV-2 en cas de réponse humorale négative [65].

Tableau I : Interprétation des tests sérologiques du COVID-19 [73]

Symptômes	RT-PCR	IgM	IgG	Interprétation
+	+	-	-	Infection aigue
-	+	+	+	Infection aigue
+	+	+/-	-/+	Infection aigue
-	+	+/-	-/+	Infection aigue
+	-	+	+	Infection récente
+	-	+/-	+	Infection tardive
-	-	-	+	Infection ancienne
-	-	-	-	Absence d'infection

- **Autres signes biologiques**

L'apparition des signes cliniques s'accompagne de perturbation du bilan biologique. L'hémogramme montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares [74].

Une élévation de la CRP, dans la majorité des cas, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L) [74].

Le bilan biochimique révèle une hypoalbuminémie, une hyperferritinémie, une élévation des transaminases, une augmentation de la bilirubine et du LDH et également des réserves alcalines [74].

Au bilan de crase, le TP est abaissé et les D-dimères sont augmentés. Cela pousse le clinicien à penser à une coagulopathie associée aux formes graves à forte mortalité [74].

La troponine est élevée chez 23 % des insuffisants cardiaques aigus et 17 % des patients non cardiaques [74].

La fonction rénale est souvent conservée. L'hyperurémie est associée à un pronostic péjoratif [74].

Les facteurs de l'inflammation sont également élevés, indiquant le statut immunitaire des patients : fibrinogène, IL-6, IL-10, facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) [74].

Les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu présentent les signes suivants :

- Une augmentation des D-dimères $> 1 \mu\text{g/mL}$ et une baisse de TP ;
- Une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes.
- Une hyperbilirubinémie totale, une hypoalbuminémie, une élévation de l'urée et des LDH [74] ;
- Une élévation d'IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF), protéine induite par l'interféron gamma 10 kD (IP-10), protéine chimio attractante des monocytes 1 (MCP-1), protéine inflammatoire des macrophages 1- α (MIP -1 α) et TNF- α [74].

II-2- Diagnostic étiologique

Confère première partie

II-3- Diagnostic de gravité

La gravité de l'infection à COVID-19, outre sur le plan ventilatoire avec le syndrome de détresse respiratoire aigu, est caractérisé par des dysfonctions d'organes dépistées en pratique clinique par le score de SOFA. Des atteintes d'organes compliquant l'infection à COVID-19 ont été décrites :

Les atteintes cardiaques [49] [50] [51]

L'atteinte cardiovasculaire au cours de la COVID-19 peut survenir par différents mécanismes direct ou indirect. Les complications pouvant être observées sont :

- Le syndrome coronarien aigu (SCA) ST+, pouvant être secondaire à un déséquilibre entre la demande et les apports myocardiques en oxygène dans le contexte de l'insuffisance respiratoire
- Une dysfonction myocardique dans le cadre d'une cardiomyopathie de stress ou une dysfonction myocardique ventriculaire
- Des troubles du rythme cardiaques, liés à des troubles métaboliques, l'hypoxie, le stress neurohormonal et inflammatoire dans le contexte de SDRA.

Les atteintes neurologiques

Les complications neurologiques peuvent être inaugurales ou évolutives durant la forme grave de COVID-19. Ces dernières peuvent être centrale ou périphérique [52].

Les atteintes centrales avec l'AVC ischémique et l'hémorragie intracérébrale au premier plan [53]. Les atteintes du système nerveux centrale se manifestent également par des céphalées, des crises convulsives, des nausées, de la somnolence et de l'encéphalopathie avec agitation ou confusion [54] [55] [56] [57].

La principale complication du système nerveux périphérique observée est le syndrome de Guillain-Barré [58] [59].

Les atteintes rénales

Les complications rénales sont fréquemment rencontrées chez les patients présentant une forme grave de l'infection à COVID. Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont impliqués, parmi lesquelles une hypoperfusion rénale lié au sepsis et à l'orage cytokinique, ainsi qu'une toxicité directe du virus [60].

Les principales complications rencontrées sont [61]:

- Les tubulopathies proximales qui se traduisent par une polyurie, une excrétion augmentée de sodium, potassium, chlore, bicarbonates, glucose

et protéines de bas poids moléculaires pouvant entraîner une déshydratation, une hyponatrémie, une hypokaliémie, une hypophosphatémie et une acidose hyperchlorémique, ainsi qu'une insuffisance rénale

- Des glomérulopathies liées à l'atteinte des podocytes.

III- TRAITEMENT

III-1- Curatif

Le traitement curatif repose essentiellement sur une prise en charge symptomatique.

III-1-1- Buts

Les buts du traitement curatif sont :

- Eradiquer le virus de l'organisme
- Assurer une bonne hématose
- Prévenir et traiter les complications

III-1-2- Moyens

III-1-2-1- Oxygénothérapie

L'objectif de l'apport d'oxygène est de maintenir un SpO₂ supérieur à 92% ou une PaO₂ supérieur à 90-100 mmhg. L'oxygène est administré par des lunettes nasales, des masques simples ou à haute concentration ou par des méthodes à haut débit comme l'oxygénation nasale par haut débit (ONHD), la ventilation non invasive (VNI) ou l'intubation oro-trachéale associé à une ventilation invasive.

La ventilation des malades tient compte des spécificités de l'atteinte pulmonaire de la COVID 19. En effet contrairement à ce que l'on observe dans un SDRA classique, la compliance pulmonaire des patients est dans la majorité des cas préservée alors même qu'ils présentent une hypoxémie profonde [80].

La distinction faite en fonction du fait que la compliance est normale ou non, a permis à Gattinoni et al. de classer les patients souffrant de SDRA en deux catégories [80]. Les profils L (*Low elastance*) ou type 1 avec une compliance pulmonaire élevée et les profils H (*High elastance*) ou type 2 avec une compliance pulmonaire altérée [80]. En cas de profil L, la compliance pulmonaire normale

sous-entend la conservation d'un volume pulmonaire aéré significatif et donc l'absence de recrutement.

Le recours à une ventilation intermédiaire (ONHD et VNI) est proposé par certaines équipes pour retarder l'intubation oro-trachéale et la ventilation mécanique. Cependant la ventilation non invasive avec masque facial ne semble pas recommandée en dehors des indications validées chez le BPCO et dans l'insuffisance cardiaque [49].

Après intubation, l'application des mesures de ventilation protectrice doit être rationalisée et réévaluée quotidiennement. Si le patient présente un profil L, la compliance élevée peut autoriser l'application d'un volume courant plus élevé, de l'ordre de 7—8 mL/kg en respectant une pression de plateau inférieure à 30 cmH₂O. La PEP ne doit pas excéder 8—12 cmH₂O, seuil au-delà duquel le risque est de provoquer une baisse de compliance par sur distension avec une élévation importante des pressions d'insufflation et une mauvaise tolérance hémodynamique. Les manœuvres de recrutement et le décubitus ventral peuvent améliorer l'oxygénation en favorisant la redistribution du débit sanguin pulmonaire et en améliorant les rapports ventilation/perfusion. Le décubitus ventral est mis en œuvre chez ces patients lorsque l'hypoxémie est sévère, illustrée par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$. L'absence de réponse à ces manœuvres (augmentation du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) pour un patient donné doit faire réfléchir à la pertinence de leur poursuite chez ce patient.

Si le patient présente un profil H, la ventilation protectrice s'applique (VT 6 mL/kg, PEP élevée 14—15 cmH₂O, manœuvres de recrutement, décubitus ventral). Le décubitus ventral peut être proposé dès que le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ est < 150 [81]. Dans tous les cas, son efficacité doit être systématiquement évaluée car cette manœuvre mobilise beaucoup d'énergie de la part des soignants et la mobilisation du patient peut être délicate.

- **Le Sevrage ventilatoire des patients COVID 19**

Lors de l'allègement des médicaments sédatifs, le passage d'un mode ventilatoire assisté contrôlé à un mode spontané, peut s'accompagner d'une augmentation du travail respiratoire avec de nouveau une augmentation des pressions transpulmonaires. Il est fréquemment observé une récurrence précoce des signes de détresse et/ou des volumes courants élevés qui peuvent être responsables de lésions pulmonaires induites par le patient (P-SILI). Cette transition difficile ne doit pas faire hésiter à sédativer de nouveau le malade. Les conditions du sevrage de la ventilation sont importantes à prendre en compte : l'état hémodynamique doit être stable, le taux d'hémoglobine doit être acceptable pour assurer un transport en oxygène adéquat sans augmentation du travail hémodynamique, et le patient doit être coopérant. Après plusieurs semaines de sédation, de ventilation contrôlée et d'évolution de la maladie, les patients présentent souvent une fonte musculaire qui affecte les muscles respiratoires et des perturbations cognitives qui ne facilitent pas la coopération lors des épreuves de sevrage. Dans ces conditions, on peut être amené à discuter une trachéotomie si la RT-PCR est négative et que le patient n'est plus en phase de dissémination (ce qui est la principale réticence à la réalisation d'une trachéotomie précoce) [82].

III-1-2-2- Anticoagulation

Il est reconnu que l'infection au SARS-COV2 expose à un risque accru de thrombose veineuse et artérielle (thrombose veineuse, embolie pulmonaire, syndromes coronariens, thromboses artérielles périphériques, accidents vasculaires cérébraux) [83]. En effet, l'infection au COVID-19 favorise un état pro-inflammatoire, d'hypercoagulabilité et la survenue de lésions de vascularite. L'hypoxémie, le sepsis, l'immobilisation et les autres facteurs de risque classiques contribuent également à la survenue d'une thrombose. Celle-ci constitue en outre

un important facteur pronostique associé à une sévérité et à une mortalité accrue [83]. L'anticoagulation préventive ou curative repose sur les Héparines de Bas Poids Moléculaires (HBPM) type énoxaparine ou les Héparines Non Fractionnées (HNF) par voie parentérale. Le **Tableau II** résume les différentes modalités d'administration des HBPM et des HNF. Les anticoagulants oraux type Rivaroxban et les Nouveaux Anti Coagulants Oraux (NACO) ont été récemment proposés et sont encore soumis à des études.

Tableau II : Protocole d'anticoagulation dans la prise en charge du COVID-19 [83].

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m²	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux (par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m² sans FDR*	énoxaparine 4000 UI/12h SC énoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m² avec FDR*				
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO		HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h. HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.		Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire

Risque élevé

Risque très élevé

*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...
 Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté

III-1-2-3- Corticothérapie

La corticothérapie a rapidement fait sa preuve dans la prise en charge de l'infection a COVID 19. Les corticostéroïdes systémiques, comparés à l'absence de corticothérapie, semblent réduire la mortalité à 28 jours de respectivement 8,7

% et 6,7 % chez les patients atteints d'une infection à COVID-19 jugée sévère ou critique [84]. Ils pourraient également réduire la nécessité d'une ventilation mécanique invasive [84]. En revanche, chez les patients atteints d'une infection à COVID-19 jugée non grave, les corticostéroïdes systémiques pourraient augmenter le risque de mortalité. En pratique, l'utilisation des corticostéroïdes systémiques est recommandée dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une infection à COVID-19 sévère ou critique.

La dexaméthasone à la posologie de 6 mg/j par voie intraveineuse, mais également d'autres corticostéroïdes tels la prednisone (40 mg/j), l'hydrocortisone 150 mg/j (50 mg chaque 8 heures), ou la méthylprednisolone (environ 10mg toutes les 6 à 8h, peuvent être utilisés sur une durée de 7 à 10 jours. L'administration de la corticothérapie peut être réalisée même si celle-ci intervient dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes [84].

Cette corticothérapie est associée au traitement adjuvant : traitement anti parasitaire en cure courte, la prophylaxie anti ulcéreuse, une supplémentation en potassium.

III-1-2-4- Nutrition et hydratation

La prise en charge nutritionnelle est adaptée de façon graduée et personnalisée en fonction de la sévérité de la dénutrition. Elle repose sur l'alimentation enrichie avec ou sans compléments nutritionnels oraux (nutrition entérale) ou sur la nutrition parentérale. La nutrition parentérale est indiquée si la nutrition entérale est impossible ou contre-indiquée, ou en complément d'une nutrition entérale tant que celle-ci est insuffisante ou si la nutrition entérale en décubitus ventral est associée à des vomissements. En règle générale, la nutrition parentérale ne devrait pas être débutée avant J4 [85].

Il est alors recommandé une augmentation progressive des apports, de 15-20 kcal/kg/jour initialement jusqu'à 25—30 kcal/kg/jour à partir de j4. Concernant

l'apport protidique, la cible initiale de 1,2—1,3 g/kg/jour est suggérée avec majoration jusqu'à 2 g/kg/jour durant la phase de réhabilitation. L'atteinte de ces cibles peut être facilitée par l'administration de solution de nutrition entérale concentrées à 1,5-2 kcal/mL [85].

Un état d'hydratation optimale doit être maintenu du fait du sepsis et de ses conséquences. Cette hydratation abondante favorisera une hémodilution souhaitable devant le caractère prothrombotique de l'infection à COVID-19.

III-1-2-5- Antibiothérapie

Il existe des surinfections ou des co-infections bactériennes très précoces sur l'épithélium pulmonaire agressé. Il faut discuter d'une couverture systématique d'une infection ou une surinfection bactérienne dans les formes sévères et ce d'autant qu'il existe des foyers de condensations alvéolaires. Le choix des antibiotiques est fonction de l'écologie du service et des examens bactériologiques [49].

Les autres prises en charge en milieu de réanimation ne sont pas spécifique de l'infection à COVID 19. Ils reposent sur les soins de support et sur la prévention et le traitement des comorbidités associées et des complications qui peuvent survenir.

III-1-2-6- Les thérapies antivirales (virucides) et adjuvantes

- La chloroquine et l'hydroxychloroquine:

En plus de leurs effets antipaludiques et immunomodulateurs, la chloroquine et l'hydroxychloroquine inhibent la réplication de nombreux virus in vitro dont le SARS-CoV-2. Si leurs mécanismes d'action restent incomplètement élucidés, il a été montré que ces molécules s'accumulent dans les endosomes et lysosomes et augmentent le pH dans ces organelles, altérant ainsi leur fonctionnement essentiel pour l'endocytose des coronavirus. Par ailleurs, des données in vitro suggèrent que la chloroquine modifie la glycosylation d'ACE2 et inhibe ainsi la fixation du

SARS-CoV-1. En clinique, les données dont nous disposons à l'heure actuelle ne permettent pas de conclure définitivement quant à leurs efficacités en l'absence d'essais randomisés, même si une étude observationnelle prospective ne retrouvait pas de différence sur la mortalité ou l'intubation entre les patients traités ou non par hydroxychloroquine, après ajustement [1]. A ce jour, le débat sur l'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine reste ouvert et a été l'objet de discussions passionnées. Par ailleurs, l'élargissement de l'intervalle QTc observé lors de l'utilisation de fortes posologies doit inciter à la prudence, notamment lors de l'association avec l'azithromycine.

- L'azithromycine [86]

L'azithromycine semble avoir des propriétés anti-virales sur les cellules épithéliales bronchiques. C'est un macrolide ayant des propriétés immunomodulatrices utilisé comme traitement d'appoint. Les macrolides peuvent réguler la baisse des réponses inflammatoires et réduire la production excessive de cytokines associée aux infections virales respiratoires. Ces mécanismes nécessitent la diminution de l'accumulation des leucocytes dans le tissu pulmonaire et les broncho-alvéoles, avec la plus grande réduction du nombre de neutrophiles. Cette diminution de l'inflammation est indépendante des modifications de la charge virale. Les actions des macrolides sur la clairance virale sont incertaines. Plusieurs travaux ont évalué l'option thérapeutique chloroquine/azithromycine dans la prise en charge du Covid19. Cependant, les résultats de ces études divergent sur l'efficacité de cette option thérapeutique. Les essais cliniques en cours devront permettre de trancher sur cette question. De plus une vigilance doit être observée sur les principaux problèmes de tolérance de cette option thérapeutique.

- Vitamines et micronutriments [86]

La vitamine C, la vitamine D, le zinc et un acide gras oméga-3 présent dans le poisson, peuvent jouer un rôle essentiel dans le renforcement du système

immunitaire des patients COVID-19. Les rôles que jouent les vitamines C et D dans l'immunité sont particulièrement bien connus. La vitamine C joue un rôle dans plusieurs aspects de l'immunité, y compris la croissance, la fonction des cellules immunitaires et la production d'anticorps. Cependant l'utilisation de la vitamine C dans la prévention et le traitement des rhumes est controversée et expose le patient à un risque de lithiase urinaire d'oxalate de calcium en cas de surdosage. Des études sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt de l'utilisation de la supplémentation vitaminique chez les patients COVID-19.

Le zinc est un micronutriment essentiel. Avec des concentrations systémiques et intracellulaires strictement réglementées, et il a développé une activité antivirale efficace. En effet, il a été démontré que le zinc inhibe l'activité de l'ARN polymérase ARN dépendante du virus de l'hépatite E et que les ionophores de zinc bloquaient la réplication du coronavirus in vitro. Bien que les effets synergiques et ou additifs du zinc et de la chloroquine/hydroxychloroquine ne sont pas confirmés, des auteurs ont émis l'hypothèse qu'une supplémentation efficace en zinc pendant le traitement de COVID-19 avec association avec la chloroquine ou l'hydroxychloroquine peut entraîner une augmentation des niveaux intracellulaires du zinc en général, et une inhibition plus efficace de la réplication intracellulaire du SRAS-CoV-2 améliorant ainsi les résultats cliniques des patients COVID-19 traités par la chloroquine ou par l'hydroxychloroquine. Cependant une analyse approfondie de certaines études en cours pourrait étayer les orientations pour la pratique clinique.

- Tocilizumab [86]

L'un des mécanismes les plus importants à l'origine de la détérioration de l'état des patients atteints de Covid-19 est l'augmentation des niveaux de cytokines telles que l'IL6 qui entraîneront un SRAS ou même une défaillance de plusieurs organes. Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe la signalisation induite par l'IL-6 en se liant de manière compétitive aux récepteurs

membranaires d'IL-6 solubles. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans divers processus physiologiques tels que l'activation des lymphocytes T, l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'initiation de la synthèse des protéines hépatiques en phase aiguë, la prolifération et la stimulation de la différenciation des cellules précurseurs hématopoïétiques. Il est produit par les lymphocytes, les monocytes, et les fibroblastes. Recommandé par la Société italienne des maladies infectieuses et tropicales, les données préliminaires suggèrent que le tocilizumab pourrait avoir un bénéfice clinique en tant que traitement d'appoint. La FDA (Food and Drug Administration) recommande une surveillance de la tolérance de cette molécule qui peut être source d'effets indésirable potentiellement graves. L'efficacité du tocilizumab chez les patients atteint de Covid-19 doit encore être étudiée.

III-1-3- Indications

III-1-3-1- Prise en charge de la forme grave [48]

Elle ne se conçoit qu'en milieu de réanimation. Elle fait appel à :

- Une oxygénothérapie allant du masque simple à la ventilation mécanique après intubation oro-trachéale associé au décubitus ventral
- Une anticoagulation préventive ou curative à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou d'héparine non fractionnée (HNF) en cas de contre-indication aux HBPM
- Une corticothérapie d'une durée de 7 à 10 jours associée au traitement adjuvant
- Une antibiothérapie adaptée à l'écologie du service et aux prélèvements bactériologiques
- L'utilisation de virucide pour la baisse de la charge virale
- Une nutrition (entérale ou parentérale)
- Une hydratation optimale
- Un contrôle et une prise en charge stricte des comorbidités associées

- Une prévention et prise en charge des complications

III-1-3-2- Prise en charge de la forme modérée [48]

Elle se fait en milieu médical (centre de traitement des épidémies CTE, unités d'hospitalisations équipées d'oxygène). Elle repose sur :

- Repos strict au lit
- Une oxygénothérapie (lunettes nasales ou masque facial) avec un objectif de SpO2 supérieur ou égal à 92%
- Une anticoagulation préventive ou curative à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou d'héparine non fractionnée (HNF) en cas de contre-indication aux HBPM
- Une corticothérapie d'une durée de 7 à 10 jours associée au traitement adjuvant
- Une antibiothérapie adaptée à l'écologie du service et aux prélèvements bactériologiques
- L'utilisation de virucide pour la baisse de la charge virale
- Une nutrition entérale et une bonne hydratation (3L/ jour)
- Un contrôle et une prise en charge stricte des comorbidités associées
- Une surveillance rapprochée à la recherche de signes de dégradation de l'état respiratoire.

III-1-3-3- Prise en charge de la forme légère [48]

Elle est faite à domicile ou dans les centres de santé. Elle repose sur :

- Repos strict au lit
- Un traitement symptomatique
- L'utilisation de virucide pour la baisse de la charge virale
- Une nutrition entérale et une bonne hydratation (3L/ jour)
- Une auto-surveillance stricte des symptômes à la recherche de signes de dégradation de l'état respiratoire.

III-2- Préventif

III-2-1- Gestes barrières

Depuis fin Décembre, les sujets âgés et les terrains de comorbidités payent un lourd tribut à cette pandémie à Covid-19. Ainsi, chez tous ces sujets vulnérables à la Covid-19, une prévention primaire est fortement recommandée avec les mesures suivantes :

- Maintien du confinement à domicile au moins jusqu'à ce que l'épidémie soit sous contrôle
- Le respect des mesures de précaution barrière : port de masque type chirurgical ou FFP2 et de visière même à domicile (permet de ne pas toucher les muqueuses buccales, nasales, oculaires, portes d'entrée principales du virus), hygiène des mains (lavage au savon et/ou gel hydroalcoolique), distanciation physique.

III-2-2- Equipements de protections individuelles (EPI)

La prévention de la contamination du personnel soignant reste une étape capitale dans la prise en charge de l'infection à COVID 19. Elle passe par le port d'un EPI complet (gants d'examen, combinaison, masque type N95, écran facial et/ou lunettes) permettant aux soignants de pouvoir assurer des soins aux patients en réduisant de manière significative le taux de contamination si ces tenues sont correctement mises.

III-2-3- Vaccination [87]

Différentes technologies vaccinales sont actuellement utilisées. On peut les répartir en deux catégories (86-87).

❖ Les vaccins basés sur le virus entier.

Il peut s'agir d'un virus entier (ici, le SARS-CoV-2), inactivé par du β -propiolactone (ex : vaccins développés par les entreprises Sinovac [Coronavac]

et Sinopharm [Chinese-WIBP-Vero-Inactivated-Covid], par Valneva [VLA 2001] ou par 5 Bharat Biotech [Covaxin, BBV152]) ou d'un virus vivant mais atténué (ex : vaccin développé par Codegenix/serum institute of India [COVI-VAC]).

❖ Les vaccins basés sur une protéine virale (la protéine S) ou partie de la protéine : Vaccins à ARN et vaccins à vecteurs viraux.

Il s'agit des vaccins protéiques et particules pseudo-virales (molécules de protéines S agrégées), des vaccins à acide nucléique et des vaccins vecteurs viraux.

Les vaccins à ARN ou vaccins à ARN messager (ARNm) sont des types de vaccin activant le système immunitaire au moyen d'une copie transitoire d'une portion de l'ARN messager dont la séquence nucléotidique code pour une protéine identique ou semblable à un antigène pathogène. Cette protéine est produite directement dans les cellules cibles par traduction de l'ARN messager contenu dans le vaccin et est reconnue par le système immunitaire de l'organisme, qui réagit en produisant des anticorps dirigés contre l'agent pathogène à neutraliser.

Les vaccins à vecteurs viraux utilisent un virus modifié dont une partie du génome a été remplacée par une séquence permettant de synthétiser la protéine S du SARS-CoV-2. Les vaccins à ARNm et les vaccins à vecteurs viraux sont des technologies dites de nouvelle génération.

Certains vaccins sont basés sur la protéine (ou une partie) non modifiée, par exemple les vaccins vecteurs viraux développés par l'Université d'Oxford-AstraZeneca [AZD1222, ChAdOx1-nCoV-19] et par l'Institut de Recherche Gamaleya [Gam-COVID-Vac, dit Sputnik V], le vaccin à ARN messager (ARNm) développé par CureVac-GSK [CVnCoV] ou les vaccins protéiques de COVAXX [UB-612], de Medicago [CoVLP], de Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax et de Sanofi Pasteur-GSK. MSD avait élaboré 2 vaccins vecteurs viraux réplicatifs basés sur le virus de la rougeole et le virus de la stomatite

vésiculeuse mais leur développement clinique a été stoppé fin janvier pour des raisons d'immunogénicité jugée insuffisante. Les autres sont basés sur la protéine modifiée dans sa forme préfusion, par exemple les vaccins à ARNm développés par Moderna [Moderna COVID-19 Vaccine®, mRNA-1273] et par Pfizer-BioNTech [Comirnaty®, BNT162b2], le vaccin vecteur viral développé par Janssen Vaccines & Prevention (Johnson & Johnson) [Ad26.COV2.S], et le vaccin protéique de Novavax [NVX-CoV2373].

A ce jour la durée de l'immunisation induite par la vaccination n'est pas encore connue. Cependant la vaccination diminuerait l'apparition des formes graves et donc les admissions en réanimation. Des études à venir permettront d'être plus formel sur cette assertion.

DEUXIEME PARTIE

I- CADRE D'ETUDE ET POPULATION

I.1- Cadre d'étude

L'étude a été réalisé au sein du Centre Hospitalier National Universitaire de l'hôpital (CHNU) de Fann. Elle a été réalisée durant les 06 premiers mois au sein de la réanimation du service de chirurgie cardio-pédiatrique CUOMO et les durant les 03 mois restant dans le service de réanimation du service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (CTCV). Le service de réanimation de CTCV était fermé durant le mois de Septembre 2020 pour cause de rénovation.

I.2- Les locaux

L'unité de réanimation de chirurgie cardio-pédiatrique CUOMO est constituée de 10 lits de réanimation avec :

- Respirateurs de réanimation
- Un moniteur multiparamétrique
- Des arrivées murales d'oxygène, d'air et de vide
- Des pousses seringues électriques, des potences, une table de chevet mobile.

L'unité disposait également de :

- Un appareil de gazométrie
- Un appareil de radiographie mobile
- Un appareil d'échographie mobile
- Deux chariots d'urgences prêt à l'emploi
- D'un local de stockage
- D'un espace de travail avec point d'eau
- Un vidoir situé dans un local fermé

L'accès à l'unité se faisait par sens unique par l'intermédiaire d'un SAS à l'entrée après port de l'EPI et la sortie se faisait par une zone aménagée pour la décontamination.

L'unité de réanimation du service de CTCV comprenait 6 lits de réanimation constitués de :

- Respirateurs de réanimation
- Un moniteur multiparamétrique
- Des arrivées murales d'oxygène, d'air et de vide
- Des poussettes seringues électriques, des potences, une table de chevet mobile.

L'unité disposait également de :

- Un appareil de gazométrie
- Un appareil de radiographie mobile
- Un appareil d'échographie mobile
- Deux machines d'hémodialyse
- Deux chariots d'urgences prêt à l'emploi
- D'un local de stockage
- Un vidoir situé dans un local fermé
- D'un espace de travail avec point d'eau

L'unité était séparée en zone verte et rouge dont l'accès à l'unité se faisait par sens unique par l'intermédiaire d'un SAS à l'entrée après port de l'EPI et la sortie se faisait par une zone aménagée pour la décontamination. Des systèmes de purification de l'air étaient mis en place. Un local était spécialement dédié à la préparation des médicaments.

I.3-Le personnel

De façon exceptionnelle durant les 6 premiers mois, le personnel médical était composé de médecins anesthésistes-réanimateurs seniors. Par la suite, des étudiants de 4^{ième} année inscrits au diplôme d'études spécialisées en Anesthésie-Réanimation ont complétés l'équipe. La rotation de l'équipe médicale se faisait sous la forme de garde de 24 heures.

Le personnel paramédical était constitué

- D'un infirmier major journalier permanent
- 4 équipes d'infirmiers se relayant pour des gardes de 24 heures
- Un brancardier
- Un agent du service d'hygiène chargé de la désinfection des locaux

II- PATIENTS ET METHODES

II-1- Patients

II-1-1- Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude tous les patients admis au sein des unités de Réanimation COVID-19 du CHNU de Fann.

II-1-2- Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus les patients dont les dossiers médicaux étaient introuvables ou inexploitable.

II-1-3- Population d'étude

Nous avons répertorié 125 patients admis dans les unités de réanimation durant la période d'étude. Cependant seulement 99 dossiers ont pu être traités.

II-2- Méthodologie

II-2-1- Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle basée sur le recueil rétrospectif des données.

II-2-2- Période d'étude

L'étude s'est déroulée sur une période de dix (10) mois : de Mars 2020 à Décembre 2020

II-2-3- Données

Pour les patients répondant aux critères d'inclusion, les variables ont été collectées à partir des dossiers médicaux et enregistrés sur des fiches de collectes de données.

Avant l'admission en unité de réanimation, une régulation avait été effectuée par un médecin du CTE de l'hôpital Fann ou par le SAMU national.

A l'admission chaque patient était accueilli par une équipe constitué d'un médecin anesthésiste-réanimateur et par l'équipe paramédicale.

Les patients bénéficiaient à l'admission d'une mise en condition avec monitoring systématique qui comportait :

- Un tracé ECG avec 3 ou 5 dérivations
- La pression artérielle non invasive
- La saturation périphérique en oxygène par oxymétrie de pouls
- La fréquence respiratoire
- La température

Après installation du malade, un examen physique complet était réalisé avec une attention particulière portée sur les appareils respiratoire, cardiovasculaire et neurologique. Un bilan biologique était prélevé et comportait :

- Une numération formule sanguine
- Un bilan de la coagulation (TP, TCA, D-Dimères)
- Un bilan inflammatoire avec une CRP et taux de LDH,
- Une évaluation de la fonction rénale
- Un bilan biochimique avec l'ionogramme sanguin et le dosage des transaminases.

Au terme de la mise en condition et de l'examen physique, un traitement était mis en place. Il comportait une oxygénothérapie allant du masque facial simple au la ventilation mécanique, et un traitement médical protocolisé. Les comorbidités, lorsqu'elles étaient présentes étaient également prises en charge.

Les données de l'examen étaient notifiées dans des dossiers médicaux physiques par les médecins de garde qui complétaient leur interrogatoire auprès des proches des patients.

La surveillance des patients était faite par l'intermédiaire d'un système de surveillance par vidéo caméras par l'équipe située en zone non contaminée. Les

informations entre la zone contaminée et l'extérieur se faisait par un réseau téléphonique dédié. Les équipes paramédicales s'organisaient pour permettre une présence continue permanente dans la zone rouge.

L'attitude thérapeutique ainsi que le rythme des examens paracliniques étaient fonction de l'évolution du malade. Les critères de sorties de la réanimation reposaient principalement sur la bonne évolution respiratoire du patient.

II-2-3-1- Paramètres étudiés

Les données analysées dans notre étude comprenaient :

- **Les données épidémiologiques :**

L'âge ; le genre ; la nationalité, les comorbidités, la provenance du patient, le délai entre le début des symptômes et l'admission en réanimation, la période d'admission, le mode de transport jusqu'aux unités de réanimation

- **Les données cliniques :**

L'état clinique à l'admission en unité de Réanimation

- **Les données paracliniques :**

Le bilan biologique à l'admission, l'existence ou non d'une TDM thoracique et la quantification de l'atteinte pulmonaire.

- **Les données thérapeutiques :**

Les modalités d'oxygénation, d'anticoagulation, de corticothérapie, d'antibiothérapie.

- **Les données évolutives**

II-2-3-2- Collecte et analyses des données

Les données recueillies ont été saisies dans le Logiciel Excel version 2019. Leur analyse a été effectuée à l'aide du programme statistique SPSS (SPHINX plus), permettant le calcul des fréquences, des écarts-type, des moyennes et des pourcentages.

II-3- L'éthique

La liste nominative des patientes éligibles et les données issues des dossiers ont été manipulées avec le respect de la confidentialité, conformément aux règles de l'éthique médicale.

III-RESULTATS

III-1- Données épidémiologiques

III-1-1- L'âge

Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 64,93 ans avec des extrêmes de 33 ans et 88 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle des patients de plus de 60 ans avec 73,7% (**Figure 7**).

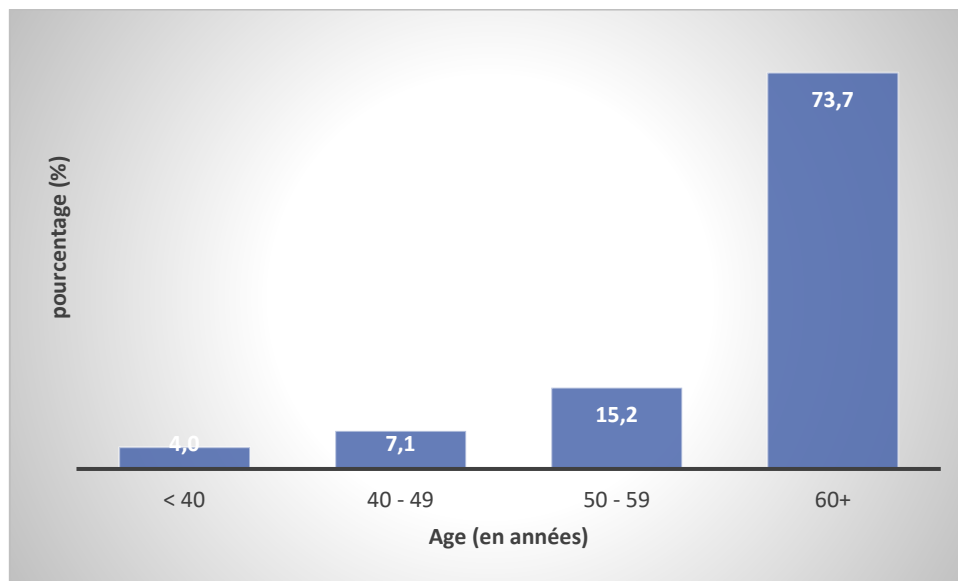


Figure 7 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

III-1-2- Le genre

Le genre masculin représentait $\frac{3}{4}$ des patients soit 76,8% avec un sex-ratio de 3,30 (**Figure 8**).

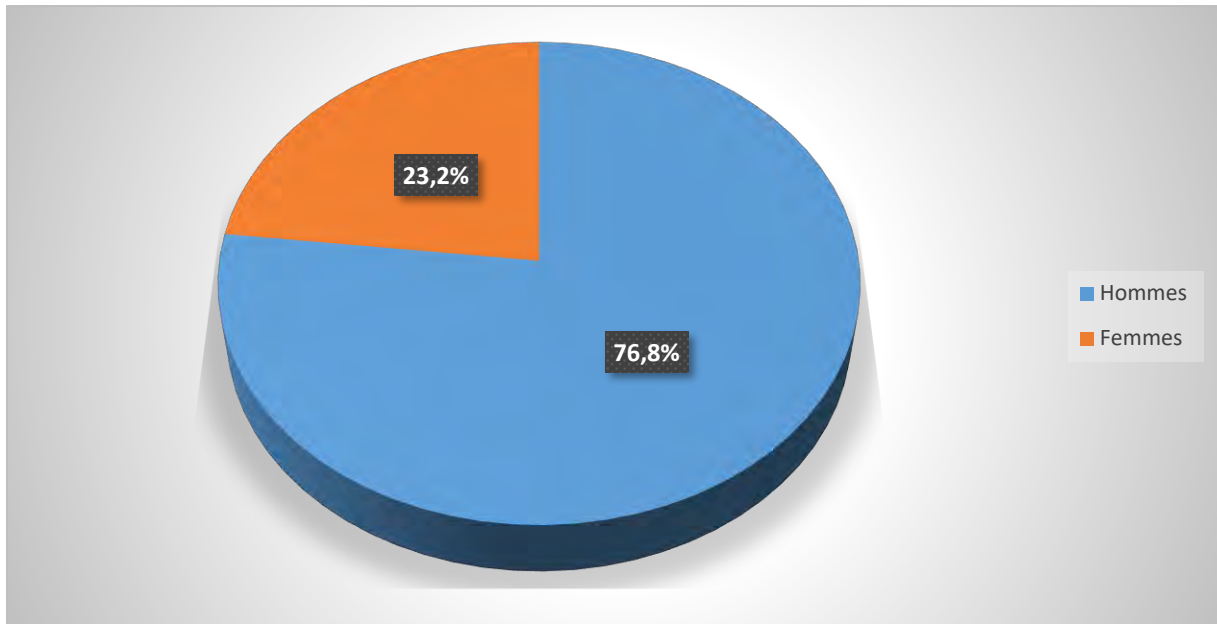


Figure 8 : Répartition des patients selon le genre.

III-1-3- La nationalité

La majorité des patients pris en charge étaient de nationalité sénégalaise (91,9%). Les autres nationalités représentées étaient la nationalité libanaise, française, burkinabé et bissau-guinéenne.

III-1-4- Les comorbidités

Concernant les comorbidités, 74,7% des patients avaient au moins une comorbidité médicale. Les comorbidités les plus représentées étaient l'hypertension artérielle (48,5%), le diabète (37,1%) et l'obésité (11,3%). Le **tableau III** résume l'ensemble des comorbidités retrouvées dans notre étude.

Tableau III : Répartition des patients selon les comorbidités.

COMORBIDITES	Effectifs	Pourcentages
Hypertension artérielle	47	48,5%
Diabète	36	37,1%
Obésité	11	11,3%
Asthme	4	4,1%
Embolie pulmonaire	4	4,1%
Coronaropathie	3	3,1%
AVC ischémique	3	3,1%
BPCO	3	3,1%
TVP	3	3,1%

III-1-5- Provenance

Dans notre étude, la majorité des malades admis à la réanimation provenaient de structures médicales (92,9%) dont 31.3% des Centres de Traitement des Epidémies (CTE). La répartition des malades selon la provenance est présentée dans la **Figure 9**.

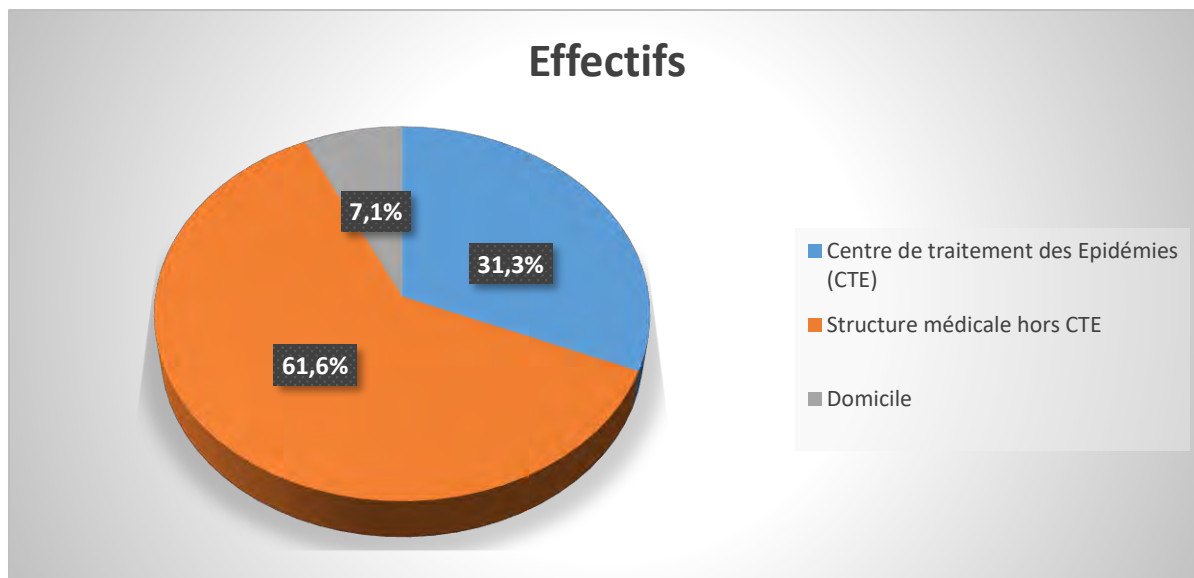


Figure 9 : Répartition des patients selon la provenance.

III-1-6- Délai d'admission en Réanimation

Le délai moyen d'admission entre le début des signes et l'arrivée au service de Réanimation était de 7,77 jours avec des extrêmes de 1 jour et 30 jours. La majorité des patients (42,4%) ont été admis entre 6 et 10 jours après de début de la symptomatologie. La **Figure 10** résume la répartition des malades selon le délai d'admission.

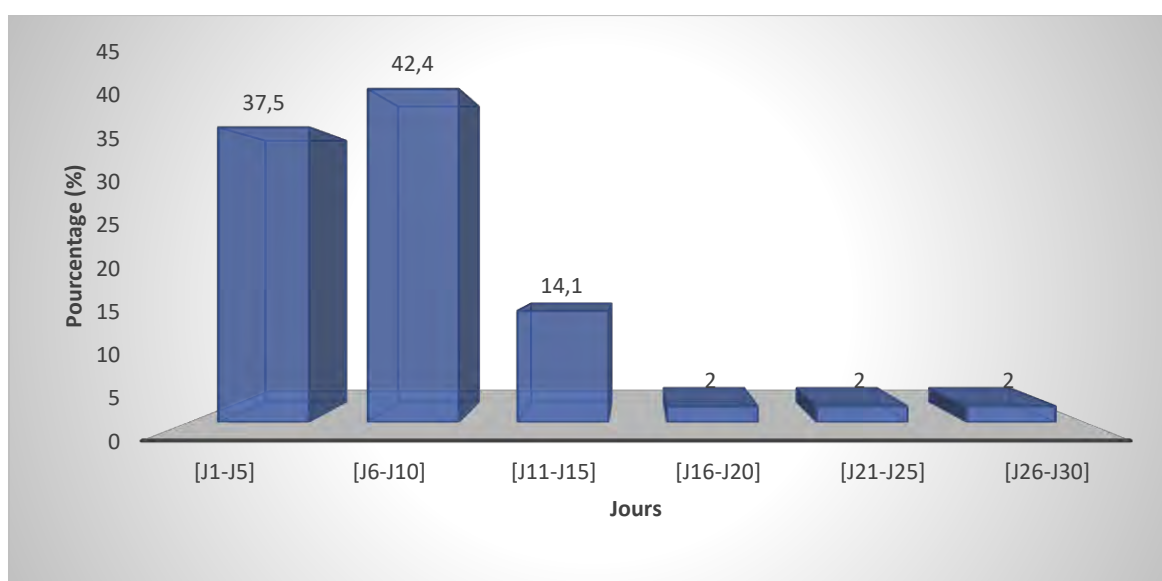


Figure 10 : Répartition des patients selon le délai d'admission.

III-1-7- Période d'admission

Le mois de Juin représentait le mois avec le taux d'incidence le plus élevé dans notre étude avec 27 admissions (**Figure 11**).

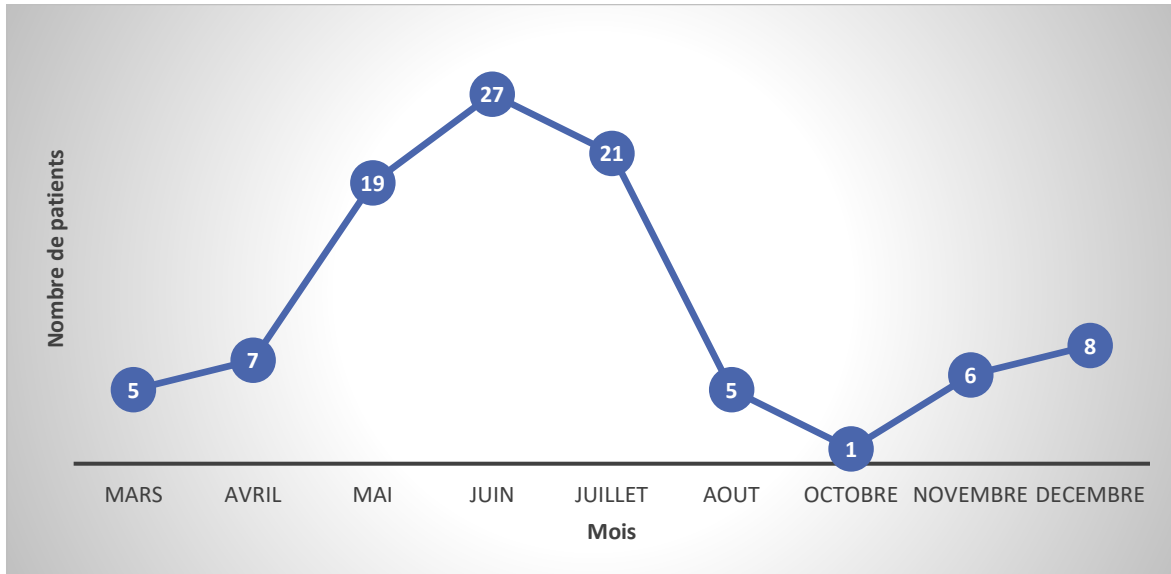


Figure 11 : Répartition des patients selon le mois d'admission.

III-1-8- Transport des malades

Le SAMU National a assuré la majorité des régulations et des transports médicalisés des malades à l'admission en Réanimation. Le SAMU a permis l'admission de 86% des malades. Le reste des transports médicalisés a été fait par des structures privées (SOS médecin Sénégal et les ambulances des structures médicales privées). La **Figure 12** montre la répartition des malades selon les structures de transport.

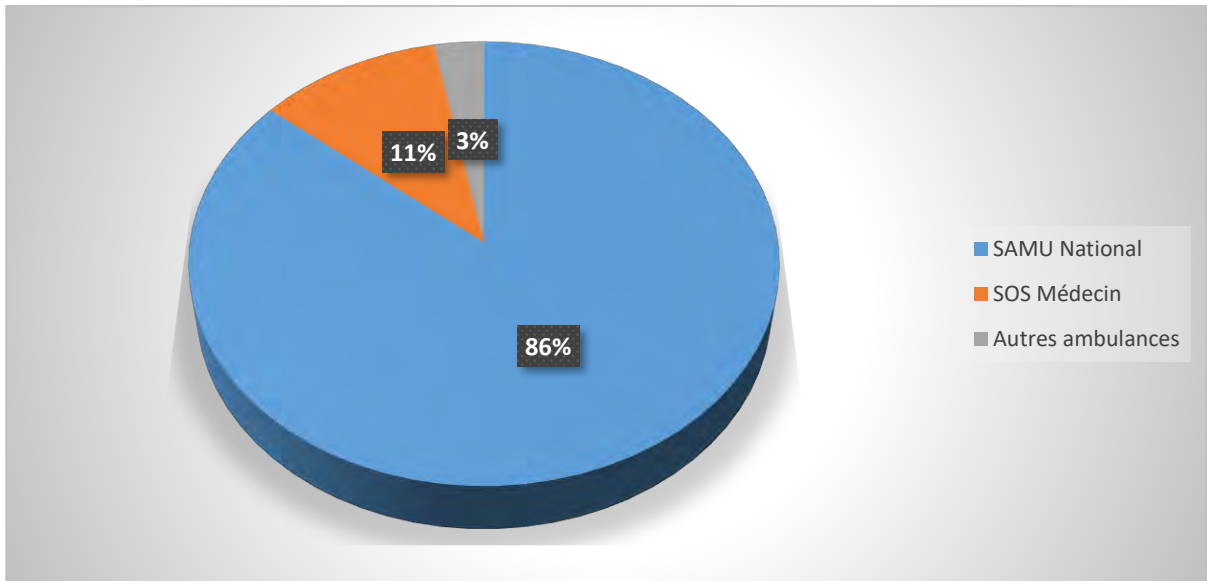


Figure 12 : Répartition des patients selon les structures de transport.

III-2- Les données cliniques

La majorité des patients (95,9%) étaient admis pour des troubles respiratoires repartis en détresse et en insuffisance respiratoire. Le **tableau IV** résume les principaux tableaux cliniques observés à l'admission des patients en unité de réanimation.

Tableau IV : Répartition des patients selon les motifs d'admission.

Tableaux cliniques		Effectifs		Pourcentages
Troubles respiratoires	Détresse respiratoire aigue	30	94	95,9
	Insuffisance respiratoire aigue	64		
Obnubilation		17		17,2
HTA systolo-diastolique maligne		32		32,7
Etat de choc		5		5
Insuffisance rénale		4		4
Troubles du rythme cardiaque (TACFA)		4		4

III-3- Les données paracliniques

III-3-1- La biologie

- La majorité des patients (70,2%) avaient une hyperleucocytose à prédominance neutrophile avec une moyenne à 16579,09 éléments/mm³ et des extrêmes à 4550 et 24729 éléments/mm³
- Le taux d'hémoglobine moyen était de 12,03 g/dL avec des extrêmes à 3,90 et 16,8 g/dL.
- Le taux de prothrombine (TP) moyen était de 71,07% avec des extrêmes à 12 et 100%

- Le temps de céphaline activé (TCA) moyen était de 31,57 secondes avec des extrêmes à 15,5 et 52 secondes.
- La CRP réalisée était positive dans 100% des cas avec une moyenne de 151,95 g/L et des extrêmes de 23,94 et 298 g/L.
- Les D-dimères ont été fait chez 70 malades à l'admission en réanimation. Chez 92,9% des malades elle était supérieure à 500 ng/ml avec des extrêmes de 150 et supérieur à 5000 ng/ml.
- Le taux de fibrinogène a été dosé chez 4 malades. Il était élevé chez ces malades avec une moyenne de 10,61 et des extrêmes de 6,51 et 14 g/L
- La lactate déshydrogénase (LDH) a été évaluée chez 54 malades. Elle était élevée chez tous les malades à deux fois la normale au minimum avec des extrêmes de 515 et 2438 UI/L.
- Le taux de procalcitonine évalué chez 28 patients. Le taux moyen était de 1,04 µg/L avec des extrêmes de 0,03 et 2,15 µg/L.
- Les transaminases dosées, montrait une des élévations modérées des ASAT dans 71% des cas avec une moyenne de 82,14 UI/L et des extrêmes de 14 et 305 UI/L. Les ALAT dans élevées dans 61,2% des cas avec une moyenne de 60,86 UI/L et des extrêmes de 11 et 424 UI/L.
- L'ionogramme sanguin montrait pour la natrémie une moyenne de 141,90 mEq/L avec des extrêmes à 114 et 172 mEq/L. Pour la kaliémie la moyenne était de 4,32 mEq/L avec des extrêmes de 2,40 et 7,10 mEq/L. La chlorémie était 102,84 mEq/L en moyenne avec des extrêmes de 81 et 131 mEq/L.
- Le bilan rénal fait chez 94 patients montrait une élévation du taux d'urée (supérieur à 0,43 g/L) chez 57,4% des patients avec une moyenne de 0,72 g/L et des extrêmes de 0,15 et 3,78 g/L. Le taux de créatinine moyen était de 27,34 mg/L avec des extrêmes de 5,34 et 263 mg/L.

III-3-2- L'échographie cardiaque

L'échographie cardiaque était réalisée par les médecins anesthésiques-réanimateurs dans le cadre de l'évaluation hémodynamique de routine. Elle a été réalisée par des cardiologues chez 23 patients pour des suspicions d'embolie pulmonaire. Chez 8 de nos patients (soit 35%), les échographies réalisées par des cardiologues mettaient en évidence des signes indirects d'embolie pulmonaire à type de cœur pulmonaire aigu avec dilatation du ventricule droit sans hypertrophie associé à une dyskinésie du septum interventriculaire.

III-3-3- Tomodensitométrie (TDM) thoracique à l'admission

La TDM thoracique a été réalisée chez 66,7% patients à leur admission en réanimation. La surface pulmonaire moyenne atteinte était de 55,15% avec principalement des lésions en aspect de « verre dépoli ». Les surfaces atteintes sont résumées dans le **tableau V**.

Tableau V : Répartition des patients selon l'atteinte parenchymateuse à la TDM thoracique

Atteinte parenchymateuse (%)	Effectifs (n=66)	Pourcentages
10	1	1,5
15	1	1,5
25	7	10,6
50	34	51,5
75	21	31,8
80	1	1,5
85	1	1,5
Total	66	100

III-4- Les données thérapeutiques

III-4-1- L'oxygénothérapie

III-4-1-1- Le support ventilatoire

L'oxygénothérapie a été administrée à travers différents supports ventilatoires à savoir : le masque à haute concentration (MHC), la ventilation non invasive (VNI) et l'intubation oro-trachéale (IOT) associée à la ventilation mécanique. Le changement de support était fonction de l'état respiratoire des patients. Le **Tableau VI** résume les différentes modalités d'administration d'oxygène.

Tableau VI : Répartition des patients selon le support ventilatoire.

Supports ventilatoires	Effectifs	Pourcentages
MHC d'emblée	62	62,6
VNI d'emblée	32	32,3
IOT d'emblée	5	5,1
MHC puis VNI	40	40,4
VNI puis IOT	15	15,2
MHC+VNI+IOT	17	17,2

III-4-1-2- La VNI

❖ Le délai de mise en route

La VNI a été administré chez 66 malades. La mise sous VNI était faite chez la majorité (48,2%) à leur admission. La **Figure 13** résume la répartition des patients selon le délai de mise sous VNI.

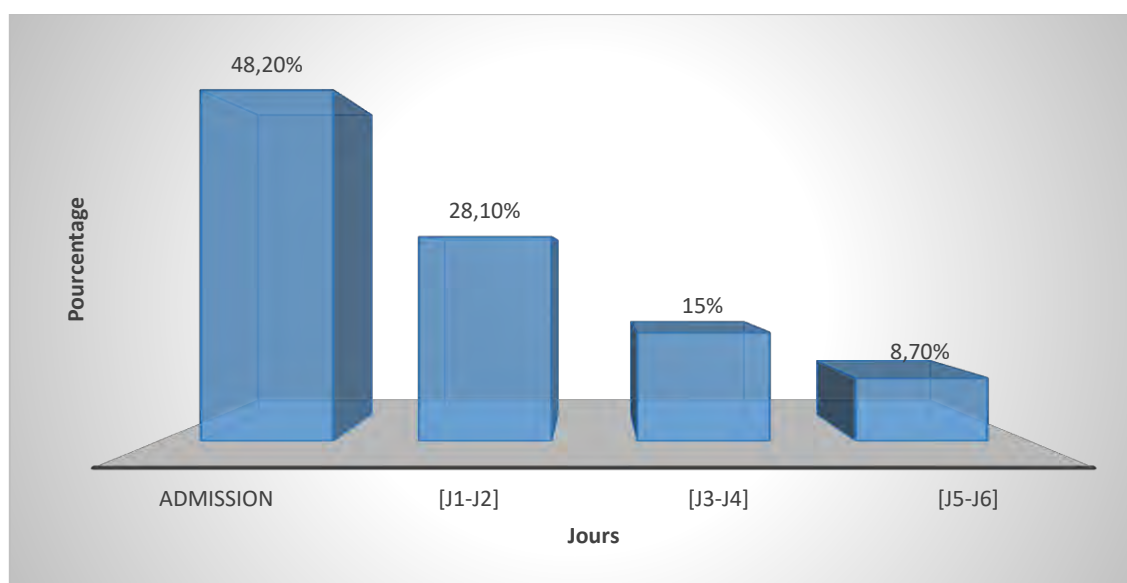


Figure 13 : Répartition des patients selon délai d'administration de la VNI.

❖ La durée de la VNI

La durée moyenne sous VNI était de 4,12 jours avec des extrêmes de 1 heure à 16 jours.

III-4-1-3- L'intubation oro-trachéale

❖ Le délai de mise en route

L'intubation oro-trachéale associée à une ventilation invasive a été réalisé chez 37 malades. La majorité des intubations (86,5%) ont été réalisés après 24H d'admission. La **Figure 14** montre la répartition des patients selon le délai d'intubation.

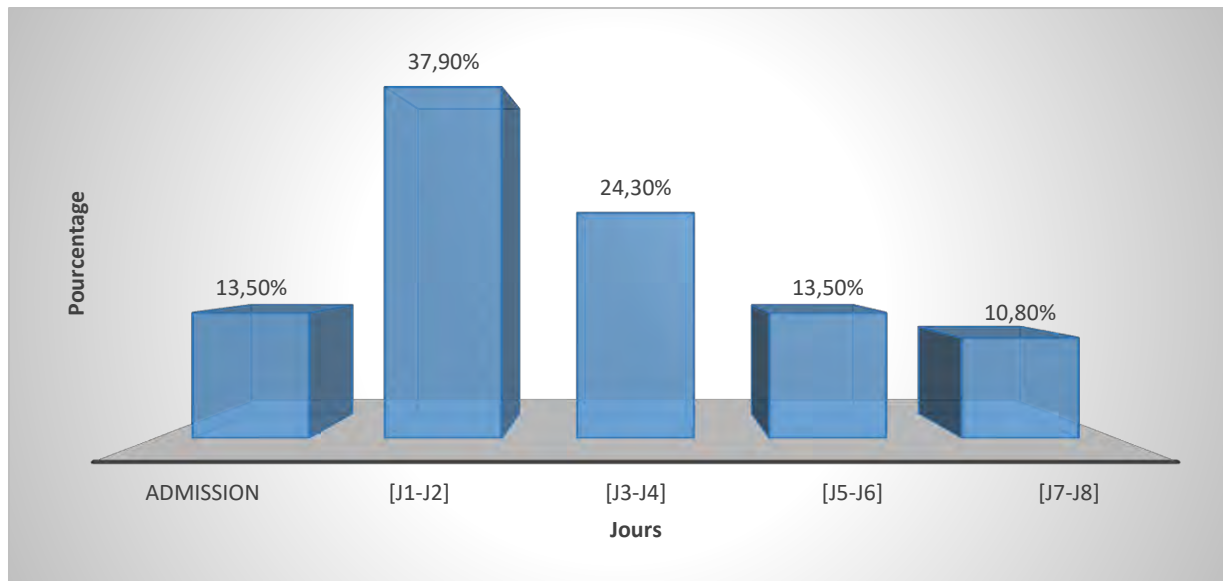


Figure 14 : Répartition des patients selon le délai d'intubation.

❖ La durée de l'intubation

La durée moyenne de la ventilation mécanique est de 5,68 jours avec des extrêmes de 30 minutes et de 18 jours.

❖ Le décubitus ventral

L'intubation oro-trachéale a été associée chez 16 patients (43,2%) à un décubitus ventral.

La ventilation mécanique était réalisée sous sédation avec blocage neuromusculaire dans l'ensemble des cas. Des amines vaso-actives ont été utilisés dans 38,9% des cas.

❖ L'extubation

Sur les 37 patients intubés, seulement 4 patients (soit 10,8%) ont été extubés après un délai moyen de 8,7 jours.

III-4-2- La corticothérapie

Une corticothérapie par voie intraveineuse a été administrée à la majorité des patients (80 patients soit 80,8%). La molécule la plus utilisée était

l'hydrocortisone à 52,6%. La **Figure 15** montre la répartition des patients selon les corticoïdes utilisés.

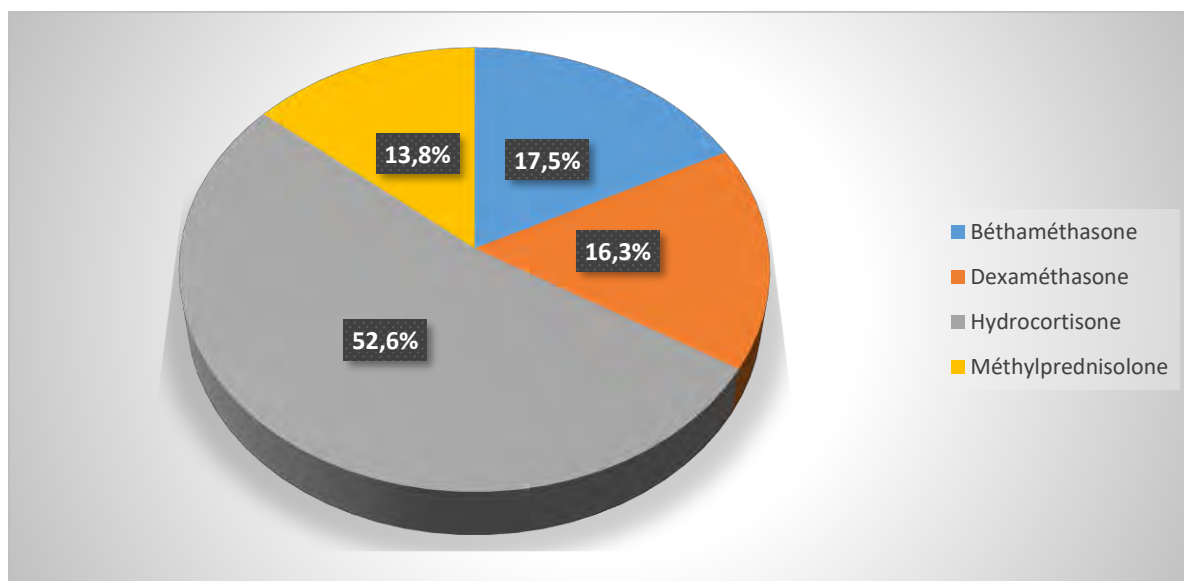


Figure 15 : Répartition des patients selon la corticothérapie.

III-4-3- L'antibiothérapie

Une antibiothérapie a été administrée chez 73 patients (73,4%). La molécule la plus utilisée était la ceftriaxone dans 69,8%. La **Figure 16** montre la répartition des patients selon les antibiotiques administrés.

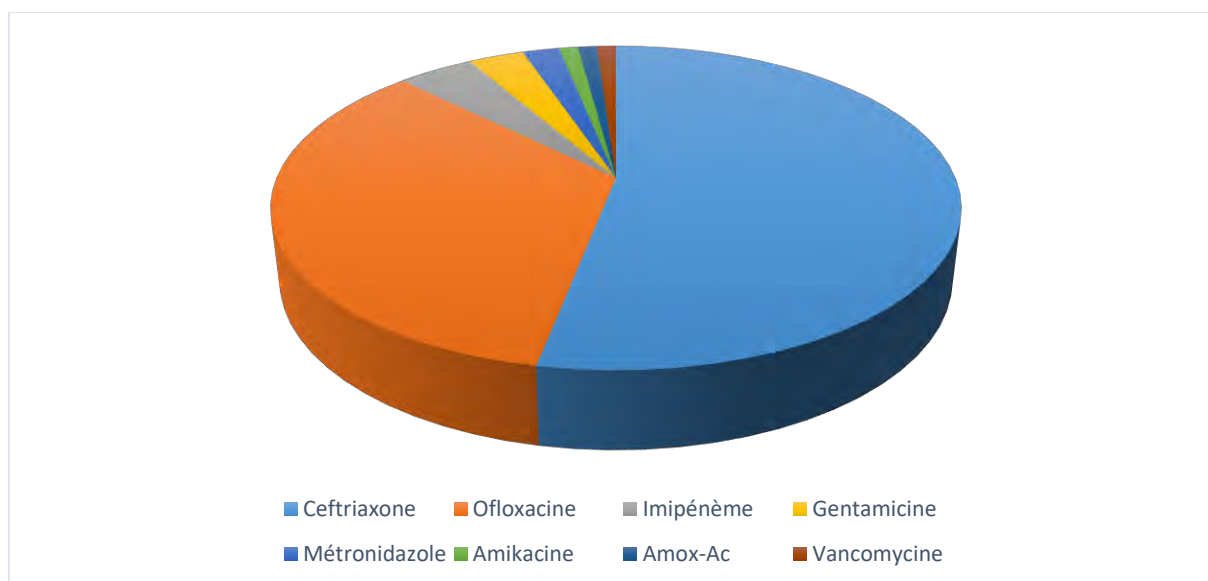


Figure 16 : Répartition des patients selon l'antibiothérapie.

III-4-4- L'anticoagulation

La majorité des malades ont bénéficié d'une anticoagulation à dose curative (95,9%). Cette anticoagulation était dans 83,2% des cas à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) type énoxaparine. La **Figure 17** révèle la répartition des patients selon l'anticoagulation.

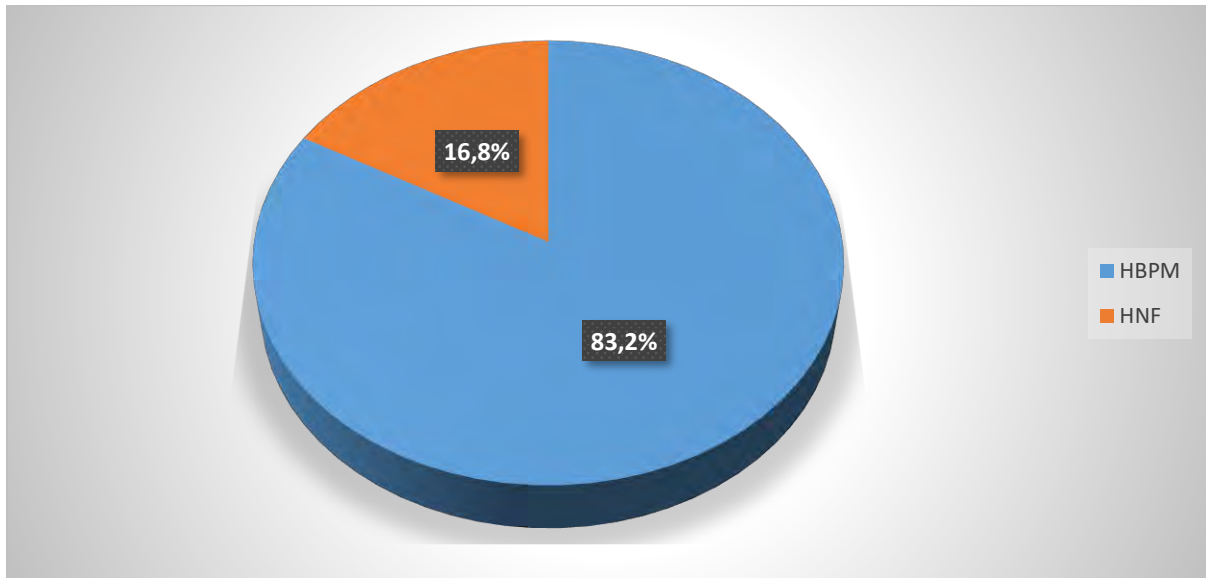


Figure 17 : Répartition des patients selon l'anticoagulation.

III-4-5- Hémodialyse

Dans notre étude, 39 patients (soit 39,4%) ont présenté une insuffisance rénale aigue anurique dont 5 patients ont bénéficié de séances d'hémodialyse.

III-5- Les modalités évolutives

❖ Evolution favorable

Dans notre étude, 36,7% des patients ont eu une évolution favorable après leur admission en réanimation après un séjour d'une durée moyenne de 7,92 jours. Ces malades ont été transférés vers les CTE pour la suite de leur prise en charge et pour la préparation à l'exéat.

❖ **Evolution défavorable**

➤ **Les complications en cours d'hospitalisation**

Dans notre série, des complications ont été observées. Elles étaient d'ordre respiratoire, rénale, neurologique, cardiaque et hématologique. Le **Tableau VII** résume les différentes complications rapportées.

Tableau VII : Répartition des patients selon les complications en cours d'hospitalisation.

Complications		Effectifs		Pourcentages
Respiratoires	Hypoxémie réfractaire	55	58	58,6
	OAP	2		
	Pleurésie	1		
Rénales	Insuffisance Rénale Aigue	39		39,4
Neurologiques	Syndrome confusionnel	27	31	31,3
	AVC	4		
Cardiaques	EP	8	12	12,1
	TACFA	4		
Hématologiques	Syndrome hémorragique	3	4	4
	Thrombopénie	1		

➤ Décès

Le taux de décès dans notre série était de 63,3%. Parmi les patients décédés, 87% des patients présentaient au moins une comorbidité médicale à l'admission. La grande majorité des décès était secondaire à une hypoxémie réfractaire aux méthodes d'oxygénothérapie.

IV-DISCUSSION

IV-1- Contraintes et limites de l'étude

Dans la réalisation de notre étude, certaines contraintes ont été observées :

- La perte de dossiers médicaux, liée au changement de locaux du service de réanimation COVID-19 au cours de la période d'étude.
- La tenue des dossiers, non informatisée et non standardisée avec comme conséquence l'absence de certaines données.
- L'indisponibilité de certains examens biologiques et radiologiques en pratique courante pour la recherche de complications.

IV-2- Les données épidémiologiques

IV-2-1- L'âge

L'âge moyen dans notre étude était de 64,93 ans. Cet âge moyen est supérieur à celui retrouvé dans l'étude de Donamou en Guinée qui est de 59 ans et inférieur à l'âge moyen dans l'étude de Vanhems en France qui est de 72 ans [88] [89].

Plusieurs études ont mis en évidence qu'un âge avancé était associé à un risque accru de développer une forme grave de la COVID-19 avec SDRA et d'en mourir [90] [91] [92]. Cela est dû à plusieurs raisons. L'âge avancé a été déterminé comme étant un facteur de risque indépendant de la mortalité lié au COVID-19 [91] avec un taux de létalité croissant et exponentiel à partir de 60 ans [92]. Les arguments évoqués seraient une réponse immunitaire moins rigoureuse chez les patients âgés avec la grande présence dans cette tranche d'âge, de comorbidités associées aux formes grave de COVID-19 tel que l'hypertension artérielle et le diabète.

IV-2-2- Le genre

Le genre masculin est le plus représenté dans notre étude avec 76,8% des cas. Cette donnée est observée dans l'étude de Donamou (54%) et Grasselli (84%)

[88] [93]. Dans notre contexte africain, cette prédominance masculine pourrait être le reflet des différences dans les activités sociales et culturelles entre les deux sexes. L'homme est généralement la source financière des familles, ce qui le pousse à aller travailler. Étant plus mobile et généralement en contact avec un nombre plus élevé de personnes que les femmes, il s'expose à un risque plus élevé de contamination que les femmes, plus souvent cantonnées au rôle de ménagère, et donc sédentaires. De plus, selon la littérature, le faible taux d'hospitalisation des femmes en réanimation pourrait s'expliquer par leur sensibilité réduite aux infections virales [94].

IV-3- Les comorbidités

Dans notre série, 74% des patients avait au moins une comorbidité médicale. Ces résultats sont proches de ceux retrouvés par Vanhems (69,4%) et par Donamou (77%) [89] [88].

➤ Le diabète

Dans notre étude le diabète a été retrouvé chez 37,1% des patients.

La présence d'un diabète a été identifié très rapidement comme un facteur de risque associé aux formes graves et aux complications de la COVID-19 à savoir : le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), la nécessité d'admission en unité de soins intensifs (USI), la nécessité de recours à une ventilation mécanique et un risque majoré de décès [95].

Comprendre pourquoi le diabète est associé aux formes graves du COVID-19 a constitué une priorité des recherches et de santé publique. Ainsi l'un des mécanismes physiopathologiques mis en avant pour expliquer les formes graves liées au diabète serait la présence d'une inflammation préexistante. Alzaid et al. ont analysé les « signatures » immunitaires et inflammatoires de patients diabétiques hospitalisés suite à une infection par le SARS-CoV-2 présentant des symptômes sévères de la maladie [96]. Leurs résultats montrent que les patients

les plus sévèrement atteints avaient un taux de lymphocytes T CD8+ inférieur à celui des patients ne nécessitant pas de passage en réanimation. De plus, les patients diabétiques ayant nécessité des soins de réanimation différaient des patients non-diabétiques dans le même cas, car ils présentaient également des taux de monocytes sanguins moins élevés. Des changements dans la morphologie de ces monocytes ont en outre été observés, ces cellules immunitaires chez les patients atteints de diabète de type 2 (DT2) ayant une taille moyenne supérieure à celle retrouvée dans les échantillons sanguins des patients non-diabétiques. Enfin, les chercheurs ont constaté une augmentation des marqueurs inflammatoires associés à la voie des interférons de type 1, de puissantes molécules antivirales [96]. Ainsi, il semble exister une réponse inflammatoire et immunitaire au cours du diabète, qui serait associée aux formes graves.

L'infection par le SARS-CoV-2 semble aussi pouvoir entraîner l'éclosion de nouveaux diabètes s'apparentant à des formes de diabète de type 1. C'est ce qu'ont mis en évidence des observations publiées depuis le début de la pandémie [96] [97].

➤ **L'hypertension artérielle**

Les auteurs notaient également l'hypertension artérielle, retrouvée chez 47,6% des patients par Vanhems et chez 55% des cas dans l'étude de Donamou [89] [88]. Ces résultats sont proches de ceux retrouvés dans notre étude où la prévalence de l'hypertension était de 48,5%.

Les études actuellement disponibles semblent indiquer une forte prévalence de l'HTA chez les patients hospitalisés pour COVID-19, indépendamment du foyer géographique de l'épidémie. D'une façon générale, l'HTA est la comorbidité la plus retrouvée dans les infections respiratoires basses virales ou bactériennes concernant jusqu'à 36% de cette population [98].

Néanmoins, le caractère rétrospectif et les faiblesses méthodologiques inhérentes aux études observationnelles (biais de confusion, biais d'échantillonnage) ne

permettent pas d'établir de liens de causalité entre HTA et COVID-19. Ainsi, l'apparente surreprésentation de l'HTA chez les patients hospitalisés pour forme grave de COVID-19 doit être mise en parallèle avec l'âge et les complications cardiovasculaires préexistantes de ces patients [99].

D'une part, contrairement à l'HTA, l'âge est un facteur de risque indépendant de mortalité liée au COVID-19. La prévalence de l'HTA étant plus importante chez les personnes âgées, la mortalité liée au COVID-19 ira en augmentant, et exponentiellement à partir de 60 ans comme observé dans des séries italiennes et chinoises [91] [92].

D'autre part, l'HTA n'est pas la seule comorbidité fortement représentée dans les formes sévères de COVID-19, ces formes s'associant fréquemment au diabète, aux maladies cardiaques et neurovasculaires, à la bronchopathie chronique obstructive et à l'obésité dans les études observationnelles et séries de cas [99]. Il existe donc de manière générale une surreprésentation des facteurs de risque cardiovasculaire ou des complications cardiovasculaires qui en découlent, souvent coexistants, chez les patients hospitalisés pour COVID-19, expliquant la prévalence de l'HTA dans cette population [98] [99] [100].

Dans ce sens, une étude observationnelle multicentrique internationale a identifié comme facteurs de risque indépendants de mortalité intra-hospitalière lié au COVID-19 un âge supérieur à 65 ans, les antécédents de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque, mais pas l'HTA isolée [100]. Ces mêmes facteurs indépendants de mortalité ont été identifiés pour les infections respiratoires basses bactériennes ou virales non COVID-19 [101].

Au total, c'est plutôt l'importante prévalence de l'HTA chez les sujets âgés, chez les patients coronariens et insuffisants cardiaques qui explique la surreprésentation de l'HTA chez les patients présentant des formes sévères ou létales de COVID-19 plutôt qu'un lien causal direct entre HTA et COVID-19. Mais l'HTA, en tant que premier facteur de risque réversible de morbi-mortalité

cardiovasculaire (associée à environ 40 % des cardiopathies ischémiques et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques) contribue au développement d'un terrain cardiovasculaire et de lésions myocardiques aiguës favorisant les formes sévères et mortelles de COVID-19 [102].

➤ **L'obésité**

Dans notre étude, 11,3% des patients présentaient une obésité. Ce résultat est comparable à celui de Donamou en Guinée-Conakry qui retrouvait un taux d'obésité de 10% [88]. Ces résultats sont nettement inférieurs à ceux observés sur une série de patients hospitalisés pour la COVID-19 dans la région de New York aux Etats Unis qui montrait un taux d'obésité de 41,7% [103]. Cet écart significatif peut-être en rapport avec les attitudes alimentaires différentes. En effet du fait de son fort pouvoir d'achat, la population américaine est plus sujette à un régime alimentaire riche et gras. Les populations africaines, du fait de la pauvreté sont plus surtout sujette à une malnutrition.

L'obésité est un facteur de risque reconnu de formes sévères du COVID-19 [104]. En plus de représenter un facteur de risque d'admission en unités de réanimation, l'obésité augmenterait le risque d'intubation pour ventilation mécanique et le risque de mortalité liée à la COVID-19[104].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent potentiellement expliquer l'association entre l'obésité et les formes graves de la COVID-19.

- Il existe généralement, chez les patients atteints d'obésité, une altération des capacités ventilatoires. En effet, l'obésité est fréquemment associée à des pathologies pulmonaires, telles que le SAOS, l'asthme, le syndrome restrictif. L'obésité est aussi associée à des modifications de la mécanique ventilatoire, une diminution de la force des muscles respiratoires et une réduction des volumes pulmonaires efficaces qui altèrent des échanges gazeux pulmonaires. Ainsi, des altérations respiratoires, même peu sévères, sont susceptibles de contribuer à l'aggravation d'une détresse respiratoire

dans un contexte d'infection pulmonaire comme lors de la COVID-19. Les patients atteints d'obésité sont particulièrement à risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë, quelle qu'en soit l'étiologie [104].

- Le SARS-CoV-2 pénètre dans l'hôte humain par liaison à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) situé au niveau des voies respiratoires inférieures de l'homme. Des études menées sur des modèles animaux ont montré une surexpression des récepteurs ACE2 en lien avec l'obésité, en particulier au niveau du tissu adipeux. Aussi, une hypothèse possible pour expliquer l'augmentation du risque de formes sévères de la COVID-19 en situation d'obésité serait l'augmentation de la quantité des récepteurs ECA2 qui faciliterait la pénétration du virus dans les cellules et favoriserait l'augmentation de la charge virale [104].
- Les facteurs inflammatoires, ainsi que des facteurs pro-thrombogènes, peuvent conduire à une hypercoagulabilité responsable de l'évolution péjorative lors du syndrome de détresse respiratoire aiguë liée à la COVID-19. En effet, le surpoids et l'obésité sont associés à une hypercoagulabilité qui majore le risque de développer des thromboses veineuses. De nombreuses voies sont impliquées dans l'hypercoagulabilité des sujets atteints d'obésité, tels que l'augmentation des facteurs de coagulation d'hyperactivité (fibrinogène, facteur VII, facteur VIII, facteur de Willebrand) et une altération de la fibrinolyse. Par conséquent, l'hypercoagulabilité accrue observée chez les patients atteints d'obésité pourrait également contribuer à l'évolution péjorative vers des formes sévères de la COVID-19 [104].
- Un des facteurs clé de la réponse immunitaire pour lutter contre les infections virales, en particulier, respiratoires, est la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T. En effet, l'altération de la réponse immunitaire des lymphocytes T induite chez les patients âgés et les patients atteints d'immunodépression ou de cancer explique leur risque plus élevé

d'infection virale pulmonaire aiguë. De nombreuses études ont mis en évidence des altérations de la réponse immunitaire, à la fois dans des modèles précliniques d'obésité et chez les patients atteints d'obésité. Par conséquent, il est plausible que le dysfonctionnement de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T puisse être à l'origine de formes sévères d'infection par la COVID-19 observée chez les patients atteints d'obésité [104].

IV-4- Provenance des malades et délai d'admission en réanimation

Concernant la provenance des malades, 92,9% des patients admis provenaient d'une structure de santé. Ces résultats sont comparables à ceux de Donamou qui retrouvait un taux de 87% [88].

Le délai d'admission, dans la littérature, varie entre 4,5 à 14 jours [105] [106] [107]. Dans notre étude le délai d'admission rentre dans cet intervalle (7,77 jours).

La majorité de nos patients admis en réanimation étaient référés depuis d'autres structures sanitaires où ils avaient séjourné plusieurs jours pour un autre diagnostic ou pour une prise en charge initiale de l'infection à la COVID. Ces structures, dépourvues de services réanimation étaient obligées, devant la dégradation de l'état des malades, de passer par le service de régulation du SAMU National pour trouver une place dans notre unité de réanimation. Aussi, de peur d'être stigmatisés, les personnes qui présentaient des signes de la maladie ne les déclaraient pas rapidement.

IV-5- Etat clinique des malades à l'arrivée en réanimation

Les données de la littérature suggèrent que 80% des patients atteints du COVID-19 présenteront une forme minime tandis que 15% des patients infectés devront être hospitalisés en réanimation et 5% requerront un support ventilatoire [108]. A la date du 31 Décembre 2020, le Sénégal comptait 19140 patients déclarés positifs au COVID-19 dont 125 ont été admis dans nos unités de réanimation soit un taux

de 0,65% des patients déclarés positifs [109]. Ces résultats sont inférieurs à ceux observés en Guinée où un taux de 2,18% était noté [88]. Ces données africaines restent faibles comparées aux études de Richardson aux Etats Unis qui retrouvait un taux d'admission de 14,2%, de Chaolin Huang en Chine (32%) et de Docherty au Royaume-Uni (17%) [110] [111] [112].

Nos résultats pourraient s'expliquer par le fait que la population sénégalaise est majoritairement composée de jeunes, contrairement aux populations des pays occidentaux et asiatiques. En effet, les personnes jeunes sont beaucoup plus sujettes à présenter des formes simples, pauci symptomatiques ou asymptomatiques de la maladie, quoique quelques formes graves ont été décrites chez des sujets jeunes dans la littérature [113].

Les troubles ventilatoires représentaient le critère clinique majeur présent à l'admission dans notre étude (95,9%). Cela est constaté dans l'étude de Donamou (80,7%), de Collienne (entre 71 et 88%) et de Cummings (74%) [88] [114] [115].

Les troubles ventilatoires observés dans les formes graves de COVID-19 sont liés au tropisme respiratoires du SARS-CoV2. En effet, les cellules cibles du SARS-CoV2 sont les cellules humaines exprimant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, principalement les cellules épithéliales du rhinopharynx et du poumon, mais également les cellules endothéliales vasculaires, les cellules épithéliales rénales, de la peau et du tube digestif [116] [117].

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 [118]. Ainsi, il a été montré que le SARS-CoV-2 était capable d'induire une réponse pathologique à l'origine d'une faible production d'interféron, nécessaire à une réponse antivirale optimale. Egalement, le virus est responsable d'une production excessive d'interleukine 6 (IL-6), 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. 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 [118]. Enfin, le SARS-CoV-2 est également capable d'induire une réponse lymphocytaire augmentée, contribuant via la production d'interleukine 17 (IL-17), à un recrutement accru de monocytes et de polynucléaires neutrophiles dans l'alvéole et conduisant en retour à un excès d'inflammation pulmonaire.

Au total, 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).

L'atteinte respiratoire sévère de la COVID-19 revêt un certain nombre de caractéristiques de la définition de Berlin du SDRA [119], 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, constamment rapporté entre 8 et 12 jours [120], est supérieur au délai de 7 jours prévu dans la définition de Berlin (7,77 jours dans notre étude). 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 [118]. 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. De plus, la présentation clinique des patients est souvent différente des SDRA d'autres causes, incluant une discordance entre profondeur de l'hypoxémie et la sensation de dyspnée. Néanmoins, cette différence est très majoritairement attribuable à la cause « homogène » du SDRA COVID (l'infection à SARS-CoV-2), alors que le SDRA « tout-venant » est un syndrome rassemblant de multiples causes aussi diverses que des causes pulmonaires directes (comme la pneumonie bactérienne) que des causes indirectes (comme la pancréatite aiguë) [118]. 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, expliquant pour partie (avec le tropisme du virus pour l'épithélium respiratoire) la relative absence de lésions d'organes à distance [118].

IV-6- Bilan biologique à l'admission

Le syndrome inflammatoire avec la CRP et les LDH élevées est observé dans l'étude de Martinot avec une CRP moyenne à 120,3 g/L et des LDH moyen à 471,7 UI/L [121]. Ces valeurs biologiques sont similaires à celles de la série de Desvaux [122].

Le taux de D-dimères élevé dans notre étude (92,9%) des cas. Pareillement, Benhocine mettait en évidence un taux de D-dimères élevé chez 96,79% des

malades [123]. Ces résultats sont conformes à ceux observés dans la littérature [122].

En effet, la forme grave du COVID-19 s'accompagne d'une signature biologique particulière à savoir une augmentation des marqueurs plasmatiques associés à l'inflammation comme la CRP, le fibrinogène, les LDH, mais aussi des marqueurs classiquement attribués au syndrome d'activation macrophagique (SAM) comme les LDH, les D-Dimères, et la ferritine.

Cependant, si l'hyperinflammation observée au cours des tableaux sévères de COVID-19, peut se rapprocher de celle observée au cours du SAM, 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 (hépatospléno et adénomégalie) telle qu'habituellement vue dans le SAM [118]. 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 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 du COVID-19.

IV-7- Tomodensitométrie à l'admission

Dans notre étude, 67,3% des patients ont pu bénéficier d'une TDM thoracique à leur admission en réanimation. Ce taux est nettement inférieur à celui des 100% observés dans l'étude de Benhocine en Algérie [123]. Cela s'explique par la disponibilité encore limitée de la tomodensitométrie en pratique courante, en

partie à cause du coût mais surtout à cause du matériel souvent défectueux à l'hôpital. De plus la gravité de l'état clinique des malades ne permet pas toujours leur transport dans le service de radiologie très éloignés du service de réanimation et nécessitant donc la mise en place d'une logistique lourde pour assurer une oxygénation efficace du patient d'une part et d'autre part pour limiter le risque de contamination des autres malades.

La surface moyenne du parenchyme pulmonaire atteint était de 55% dans l'étude de Benhocine [123]. Cela est superposable aux résultats rencontrés dans notre étude qui était de 55,15%.

Malgré ces lésions souvent étendues sur le scanner, certains patients présentaient 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 intracardiaque ou intra-pulmonaire, mais est somme toute assez inhabituel et peu rencontré en dehors de la COVID-19. La physiopathologie de ce phénomène est multifactorielle et fait appel entre autre à une discordance entre les mécanismes conduisant à l'hypoxémie au début de la maladie (dysrégulation de la vasoconstriction pulmonaire hypoxémique, anomalie de la diffusion, micro-thrombi intravasculaires, etc.) et la mécanique respiratoire préservée sans augmentation de l'espace mort ou des résistances des voies aériennes ne stimulant pas les centres de la respiration [118]. Une autre hypothèse est celle de l'atteinte directe par le virus ou indirecte par l'inflammation de l'orage cytokinique des afférences du système nerveux autonome cheminant par les nerfs vagues et glossopharyngiens ou de leur relais au niveau du noyau du tractus solitaire dans le bulbe, ne transmettant plus les signaux d'hypoxémie provenant des bulbes carotidiens ou la sensation de dyspnée provenant de l'arbre trachéo-bronchique et du parenchyme pulmonaire [118].

IV-8- La prise en charge

➤ Les supports ventilatoires

Dans notre étude, les supports de ventilation non invasives étaient le moyen d'oxygénation le plus utilisé. L'intubation oro-trachéale a été effectuée chez 37,4% des patients dans notre étude (13,5% avant 24H d'admission et 86,5% après 24H d'admission).

Ces résultats sont nettement inférieurs à ceux que retrouvait Benhocine dans sa série avec 81,51% de patients intubés dès les premières 24H d'admission [123].

Il s'agit là de deux stratégies de prise en charge ventilatoire différentes qui restent jusqu'à ce jour discutées. Les avantages et les risques d'un soutien non invasif dans la forme grave de l'infection à COVID-19 ont fait l'objet d'un débat : d'une part, l'utilisation de ces méthodes de soutien peut réduire le risque d'intubation et la morbidité subséquente associée à une ventilation mécanique invasive. La ventilation non invasive permet de réduire le besoin de ventilateurs de réanimations, de lits de soins intensifs, de personnel et éventuellement de durée d'hospitalisation (ce sont des considérations importantes qui ont été prises pendant une pandémie). D'un autre côté, l'utilisation de la VNI pourrait être une augmentation du taux de mortalité en particulier si l'intubation est retardée.

La méta-analyse de Papoutsis n'avait trouvé de différence statistiquement significative sur les causes de mortalité entre les patients atteints de formes graves de COVID-19 en unités de soins intensifs subissant une intubation précoce ou tardive [124]. L'intubation précoce ou tardive était définie par l'administration d'une ventilation invasive après intubation oro-trachéale dans un délai de 24 heures avant (intubation précoce) ou après l'admission en réanimation (intubation tardive). Ces données auraient poussé certains cliniciens en charge des formes graves de COVID-19 à adopter une stratégie d'attentisme quant à l'intubation des malades. En effet, dans une étude multicentrique de trois pays européens, impliquant 4244 patients gravement malades avec COVID-19, le pourcentage de

patients recevant la ventilation invasive est passée de 82 à 68 % [125]. Une stratégie équivalente a été observée dans une large étude aux Etats-Unis [126].

A ce jour, aucune stratégie ventilatoire spécifique aux patients COVID-19 ventilés invasivement ne peut être recommandée avec un niveau de preuve suffisant. La possible existence des phénotypes L et H des patients, qui semblent non spécifiques à la COVID-19 rend la ventilation des malades présentant des formes graves encore plus difficiles dans notre contexte. En effet posé le diagnostic d'un phénotype L ou H nécessite des moyens instrumentaux (mesure de la compliance pulmonaire, mesure de la recrutabilité alvéolaire, répétition des TDM thoraciques) non encore adapté à notre pratique courante. Le phénotype L est 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). Le phénotype H caractérisé par une compliance basse, des condensations pulmonaires d'importance variable au scanner et une grande recrutabilité. De plus la prise en charge personnalisée nécessaire après identification des différents phénotypes quoique nécessaire est difficilement applicable dans notre pratique courante.

Sur 37 patients intubés, seulement 4 patients (soit 10,8%) ont été extubés après une durée moyenne de ventilation de 8,7 jours. Benhocine notait un taux d'extubation de 5,15% de patients sur 97 patients intubés après une durée moyenne de 10 jours [123].

Bien que différents, ces résultats suggèrent qu'une insuffisance respiratoire due à la Covid-19 peut nécessiter une ventilation mécanique prolongée durant plusieurs jours, et qu'il est peu probable que la préparation à l'extubation se produise tôt chez les patients recevant une ventilation mécanique. Dans le même temps, ces résultats remettent en lumière la problématique de l'intubation précoce ou tardive. Bien qu'il ne s'agisse que d'une étude préliminaire, notre étude tend à montrer

qu'une intubation plus tardive semblerait être plus bénéfique qu'une intubation précoce. Cette hypothèse devra être étayer dans de prochaines études.

➤ **L'épuration extra rénale (EER)**

L'épuration extra rénale (EER) a été réalisée chez 5 patients dans notre série (soit 5,1%). Ces données sont nettement inférieures à celle observées dans la littérature qui est de l'ordre de 17 à 21% [127]. Benhocine en Algérie retrouvait un taux de 12,5% de patients ayant bénéficiés de séance d'hémodialyse [123]. Dans notre série, les indications d'épuration extra rénale étaient la persistance d'une anurie malgré un remplissage vasculaire adéquat et la présence de désordres hydro-électrolytiques et acido-basiques. Le faible taux de dialyse dans notre étude peut être expliquer par des raisons d'ordre logistique. En effet, dans les premiers mois suivant le début de l'épidémie, notre unité de réanimation ne disposait pas d'appareils de dialyse en son sein. Les patients devant bénéficier d'une épuration extra rénale devaient être transférés dans d'autres structures pour avoir leur séance de dialyse régulièrement. Par la suite après la dotation en appareils de dialyse, il se posait le problème d'un approvisionnement irrégulier des consommables de dialyse. Le dernier point à noter était l'indisponibilité des techniciens de dialyse, le personnel du service n'ayant pas les qualifications pour effectuer seul des dialyses.

Les spécificités de l'EER pour les patients atteints du SARS-CoV-2 sont, à ce jour, peu connues en raison de l'absence de données scientifiques publiées. De plus, l'afflux de patients, dans ce contexte épidémique, a complexifié l'accès à l'EER. Les recommandations initiales, concernant l'infection au SARS-CoV-2 en réanimation, ne mentionnait pas de prise en charge spécifique de l'IRA. Les recommandations anglaises préconisent, quant à elles, de suivre la stratégie d'EER habituelle en réanimation [128].

➤ La corticothérapie

La corticothérapie intraveineuse a été utilisée chez 80,8% de nos patients. Cette donnée est identique au résultat de Donamou (80%) mais reste inférieur à celui de Benhocine qui a utilisé des glucocorticoïdes systémiques chez 92,43% des cas [88] [104]. Ces résultats dans notre étude peuvent s'expliquer par des ruptures de stocks de corticoïdes constatés à certains moments de la prise en charge des patients, notamment au cours des vagues épidémiques où la demande était plus forte que l'offre disponible sur le marché pharmaceutique.

La place des corticoïdes dans la prise en charge des formes graves n'a fait que très peu de débats avant que la communauté scientifique mondiale ne soit unanime sur son bienfondé. En effet, les corticoïdes, ont principalement été pensés dans le COVID-19 comme moyen d'éviter de lutter contre « l'orage cytokinique » avec ses conséquences à savoir une SDRA, une coagulation intravasculaire disséminée, une hypotension, un état de choc ou le décès. Comme cela se produit dans les 5-7 premiers jours, la corticothérapie devait être administrée dans cette période, particulièrement au paroxysme de la dyspnée ou avant la progression de l'orage cytokinique [129]. Les propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes, réduiraient l'inflammation systémique et le liquide exsudatif dans les tissus pulmonaires et prévenaient l'extension des dommages alvéolaires améliorant ainsi l'hypoxie et minimisant le risque d'insuffisance respiratoire. Dans la plupart des études, les facteurs de risque indépendants associés au risque de progression du SDRA jusqu'au décès comprennent l'âge avancé, le dysfonctionnement des organes et la coagulopathie, comme en témoignent les taux plus élevés de lactate déshydrogénase et des D-Dimères. La plupart des études sur l'utilisation des corticoïdes dans le COVID-19 avaient montré des résultats variables mais cela était principalement dû à une hétérogénéité marquée dans la méthodologie des études. Certaines études avaient évalué le rôle des corticostéroïdes mais pas selon un protocole pré-adjugé définitif. Dans les autres, une évaluation prospective des

corticoïdes avait été réalisée selon le protocole. Les études avaient également montré une variation considérable dans le moment de l'initiation du traitement aux stéroïdes, le type de stéroïde et la posologie des stéroïdes. Les principaux corticostéroïdes utilisés dans la plupart de ces études et d'autres essais ont été la méthylprednisolone et la dexaméthasone en raison de leur haute biodisponibilité dans les poumons. La méthylprednisolone a une activité minéralocorticoïde moindre alors que la dexaméthasone possède l'activité glucocorticoïde la plus élevée. Théoriquement, la méthylprednisolone présente l'avantage d'une administration parentérale, d'un délai d'action plus rapide et d'une durée d'action plus courte par rapport à la dexaméthasone. Cela rendait le risque d'effets secondaires à long terme comme la rétention d'eau, l'hypokaliémie, l'hypercortisolisme et la dysglycémie moins probable avec la méthylprednisolone. La méthylprednisolone en particulier à faible dose (0,5 à 2 mg/kg/jour) avait montré de bons résultats en termes de mortalité et de morbidité. Les limites de la plupart des études sur la méthylprednisolone sont la petite taille de la cohorte et le manque de données de suivi, en ce qui concerne la résolution des lésions pulmonaires [130]. Cependant, les données les plus solides parmi les corticostéroïdes sont venues de la dexaméthasone dans l'essai RECOVERY, qui a montré le bénéfice de mortalité le plus significatif avec la dexaméthasone à faible dose. L'essai RECOVERY a montré une réduction impressionnante de la mortalité de 35 % chez les patients présentant une forme grave sous ventilation mécanique invasive et une réduction de 20 % de la mortalité chez les patients sous oxygénothérapie (avec ou sans ventilation non invasive). De plus, les patients ayant reçu de la dexaméthasone ont présenté une réduction statistiquement significative de la durée d'hospitalisation et une probabilité de sortie plus précoce [131]. Il convient de noter que la majorité des études avec une intervention de corticostéroïdes ont été réalisées chez des patients présentant une forme grave de COVID-19, en particulier ceux qui avaient besoin d'oxygène nasal à haut débit ou d'une ventilation [131].

➤ **L'anticoagulation**

L'anticoagulation a été utilisée chez la majorité de nos patients (95,9%) aux doses curatives chez nos patients, en conformité avec le protocole édicté par la SOSEAR. Il s'agissait d'une anticoagulation parentérale à base d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM) type Enoxaparine par voie sous cutanée dans 83,2% des cas et d'héparine non fractionnées (HNF) type héparine sodique par voie intraveineuse dans 16,8% des cas. Ce protocole thérapeutique (anticoagulation à visée anticoagulante) a été constaté dans l'étude de Donamou où il était administré chez 72,8% des patients [88].

Une coagulopathie est constamment associée aux formes graves du COVID-19. En effet, de nombreux phénomènes sont évoqués et probablement intriqués dans la coagulopathie liée au COVID-19 parmi lesquels un excès d'inflammation lié à la libération massive de cytokines, une activation des plaquettes, une stase vasculaire et une dysfonction endothéliale. Les comorbidités préexistantes font également le lit d'évènements thrombotiques.

Le virus utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour son invasion cellulaire. Ce récepteur, ubiquitaire, est exprimé à la surface des cellules endothéliales. L'analyse histologique post-mortem de patients en défaillance multiviscérale retrouvait une inflammation endothéliale dans tous les organes atteints (poumon, reins, muqueuse intestinale, cœur) associée à une présence du virus dans ces cellules endothéliales suggérant une implication directe du virus dans l'apparition de dysfonction endothéliale. Cette dysfonction endothéliale pourrait être génératrice d'un état pro-coagulant systémique en plus de l'atteinte d'organe spécifique [132]. La dysfonction endothéliale est un déterminant majeur de la dysfonction microcirculatoire en modifiant l'équilibre du lit vasculaire vers plus de vasoconstriction générant une ischémie, une inflammation, un œdème et un état pro-coagulant. Les taux élevés d'antigène du facteur von Willebrand (vFW) et de facteur VIII (FVIII) rapportés par l'étude de Helms plaident en faveur

d'une inflammation endothéliale importante [133]. La vasoconstriction hypoxique peut causer en elle-même une occlusion des petits vaisseaux. L'hypoxie est également à l'origine de la synthèse des « Hypoxia Inducible Factors » (HIF) modifiant et activant la synthèse du facteur tissulaire et du plasminogen-activator inhibitor 1 (PAI 1) [134].

Ainsi les anticoagulants sont des thérapeutiques utilisés dans la prise en charge des formes graves de COVID-19 comme rapporté dans la littérature. Le protocole suivi dans notre étude était fonction de la présence ou non de facteurs de risque thrombo-emboliques majeurs ou mineurs retrouvés chez les patients hospitalisés. Les facteurs majeurs sont : un cancer actif (avec traitement au cours des 6 mois) et des antécédents personnels d'évènements thrombo-emboliques dans les 2 ans. Les facteurs mineurs : un âge supérieur à 70 ans, un alitement prolongé et une femme dans le post-partum [135].

La SOSEAR a basé son algorithme de prise en charge sur celui du Groupe d'Intérêt en Hémostase Pér opératoire (GIHP) qui avait proposé un classement du risque thrombotique en 4 niveaux [132]. Cette classification était fonction des antécédents personnels thrombo-emboliques du patient, de l'indice de masse corporelle, des méthodes d'oxygénation, de la présence de thromboses sur les accès veineux et du syndrome inflammatoire biologique. Cette classification se faisait comme suit : le risque faible, le risque intermédiaire, le risque élevé et le risque très élevé. Une autre évaluation du risque de développement de la maladie veineuse thromboembolique pourrait reposer sur le score prédictif de Padua [135]. Ce score, plus exhaustif prend en compte plusieurs items à savoir : un cancer avec métastase et/ou chimio-radiothérapie dans les 6 mois ; un antécédent de thrombo-embolie veineuse ; une mobilité réduite ; une thrombophilie connue ; un traumatisme et/ou chirurgie récent ; un âge supérieur à 70 ans ; une insuffisance cardiaque et/ou respiratoire ; un infarctus du myocarde ou un AVC ischémique ; une infection et/ou pathologie rhumatologique ; une obésité ; un traitement

hormonal en cours. A ces différents items sont associés une cotation et un score cumulé supérieur ou égal à 4 points représente un risque élevé de thrombose veineuse.

➤ **L'antibiothérapie**

L'antibiothérapie a été administrée chez 73,4% des patients. La Ceftriaxone représentait la principale molécule utilisée (69,8% des patients ayant reçu une antibiothérapie). L'usage des antibiotiques chez les patients hospitalisés pour les formes graves étant strictement réservées à une surinfection bactérienne associée. Les données de la littérature varient entre 20 et 50% des patients de réanimation [136-137]. Dans notre étude, l'antibiothérapie était administrée sur la base d'arguments cliniques (syndrome infectieux et détérioration de l'état respiratoire) et paracliniques (élévation de la cinétique des polynucléaires et taux de procalcitonine). Nous ne disposions pas de prélèvements bactériologiques. Cela pourrait expliquer le taux plus élevé d'administration d'antibiotiques dans notre étude. En effet elle était subjective dans certains cas (à l'appréciation du clinicien) qui se basait sur des faisceaux d'arguments cliniques et paracliniques plus que sur une identification des germes aux examens bactériologiques.

IV-9- Les complications

➤ **Les complications respiratoires**

Dans notre étude, les principales complications étaient d'ordre respiratoire dans 58,6% des cas avec une hypoxémie réfractaire dans 55,6%. Ces résultats sont supérieurs à ceux observés par Donamou qui retrouvait un taux de 38% [88]. Nos données sont en accord avec celles observées de la littérature (61,1-85%) [138] [139].

➤ **L'insuffisance rénale**

La survenue d'une insuffisance rénale était de 39,4% dans notre étude. Ce taux est inférieur à celui noté dans la série de Benhocine qui était de 47,07%, et qui

reste en accord avec ceux observés dans la littérature (46%) [104] [34] [57] [139] [140]. L'atteinte rénale au cours de la COVID-19 a été rapidement décrite dans les formes graves avec l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë. 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. L'atteinte rénale dans la COVID-19 est un marqueur pronostique péjoratif pour la survie des patients. Il est difficile de savoir si l'IRA joue un rôle dans l'aggravation du tableau clinique ou si elle est juste le reflet d'une agression plus importante de l'organisme, et dans ce cas, juste un biomarqueur de gravité. Le pronostic de l'IRA est globalement bon, avec une amélioration de la fonction rénale assez rapide dans la majorité des cas. Pour résumer, l'atteinte rénale aiguë est un marqueur de pronostic péjoratif pour la COVID-19. Dans la majorité des cas, l'IRA est secondaire à une nécrose tubulaire aiguë et le devenir à long terme doit être encore précisé.

➤ **Les complications neurologiques**

Les complications neurologiques étaient présentes 31,3% des patients. Le syndrome confusionnel représentait la principale complication neurologique observée (27,3%). Ce résultat est proche de ceux observé par Varatharaj qui retrouvait une altération de la vigilance dans 31% des cas [141]. Cependant l'étiologie de ce syndrome confusionnel n'a pas pu être identifiée dans notre étude du fait de manque de ressources notamment de l'IRM cérébrale. Varatharaj mettait en évidence dans son étude la présence d'encéphalopathie non spécifique et d'encéphalite comme étiologie de ce syndrome confusionnel [141]. Cette même étude mettait en évidence un AVC ischémique dans 74% contre 4% dans notre étude. Cette différence significative entre ces deux résultats peut être expliquée par un manque de ressources dans notre contexte, sous estimant de ce fait la survenue d'accident cérébraux. L'éloignement entre les services ne permettait pas la réalisation en pratique courante devant tout trouble de la conscience. L'examen

physique neurologique quoique réalisé par des médecins anesthésistes réanimateurs, avait ses limites et les investigations radiologiques ne pouvaient pas être réalisées du fait de la limitation des ressources.

➤ **L'Embolie pulmonaire**

L'embolie pulmonaire (dans le cadre de la maladie thrombo-embolique) a été documentée chez 4% des malades. Ce taux est le même que celui observé chez Donamou en Guinée [88]. Ces faibles taux sont loin de ceux retrouvés dans la littérature occidentale. Dans la série de Stephan D, 30% des patients admis en réanimation avaient présenté une embolie pulmonaire [142]. Ce faible taux de survenue d'embolie pulmonaire dans notre série pourrait s'expliquer par les difficultés, voire l'impossibilité de déplacer nos patients très instables sur le plan respiratoire pour réaliser une angioTDM pulmonaire qui dure de longues minutes, le patient étant en décubitus dorsal.

IV-10- Le décès

Le taux de décès dans notre étude est de 63,3% dans notre étude, contre 25% dans l'étude de Donamou et 78,15% dans l'étude de Benhocine [88] [104]. Ces taux différents peuvent s'expliquer entre autre par la méthode d'oxygénation. En effet dans son étude, Donamou n'a eu recours à la ventilation mécanique que chez 4,28% des patients. La ventilation mécanique n'était pas une priorité dans sa série, comme il l'a si bien précisé.

Le taux de décès plus faible dans notre série que celle de Benhocine pourrait être expliqué par notre stratégie d'oxygénothérapie qui privilégiait une ventilation non invasive autant que possible [104]. La question de l'intubation oro-trachéale précoce et de la ventilation invasive reste posée et des études complémentaires doivent être menées pour une meilleure prise en charge des patients.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

A la date de 2 Mars 2020, le Sénégal enregistre sur son territoire le 1^{er} cas de COVID-19. Il s'en suit la mise en place de services spéciaux dédiés à la prise en charge de cette maladie infectieuse hautement contagieuse et encore mal connue à savoir des centres de traitements des épidémies et des services de réanimations dédiés à la prise en charge des formes graves.

Le service de réanimation du CHU de Fann de Dakar où s'est déroulé notre étude a été le premier service de réanimation mis en place par les autorités sanitaires pour la prise en charge des formes graves de l'infection à COVID-19. Forte de son expérience des premières heures de l'épidémie, le service de réanimation a initié cette étude durant la période du mois de Mars à Décembre 2020 sur 99 patients avec pour objectifs spécifiques suivants :

- Identifier le profil épidémiologique des patients présentant une forme grave de COVID 19.
- Etudier les aspects cliniques et paracliniques des patients admis en réanimation pour une forme grave de COVID 19.
- Evaluer les traitements administrés aux patients.
- Identifier les modalités évolutives des patients pris en charge en réanimation pour une forme grave de COVID-19.

De notre étude, il en est ressorti les points suivants :

- La moyenne d'âge des patients admis était de 64,93 ans avec une prédominance au $\frac{3}{4}$ du genre masculin.
- Les patients étaient dans 74,7% des cas porteur d'au moins une comorbidité médicale. L'hypertension artérielle était la comorbidité la plus représentée, suivie du diabète et de l'obésité
- La majorité des malades (95,9%) présentaient des troubles ventilatoires à l'admission. Le tiers des patients (32%) présentaient une hypertension

artérielle systolo-diastolique maligne, 17,2% avaient une obnubilation et 4% des troubles du rythme cardiaque a type de fibrillation auriculaire.

- La majorité des malades présentaient une hyperleucocytose. Le bilan inflammatoire était perturbé chez tous les malades dépistés avec une élévation majeure de la CRP, les LDH et le taux de fibrinogène. Les D-dimères étaient supérieurs à 500 ng/L chez 92,9% des malades. On notait de même une élévation du taux d'ASAT chez 71% des malades et chez 61,2% pour le taux d'ALAT. Le bilan rénal était perturbé avec un taux d'urée élevé chez 57,4% des patients et un taux de créatinine élevé chez 40,4% des patients.
- La surface moyenne du parenchyme pulmonaire atteint était de 55% à la TDM.
- Les méthodes ventilatoires non invasive ont été privilégiées dans notre étude. Elle VNI a été réalisée chez 66,7% des patients et la Ventilation Invasive après intubation orotrachéale a été réalisée chez 37,4%.
- Une corticothérapie par voie intraveineuse a été administrée chez 80,8% des patients avec comme molécule la plus administrée l'hydrocortisone dans 48,8%.
- Une antibiothérapie intraveineuse a été administrée chez 73 patients avec comme molécule la plus utilisée la ceftriaxone.
- Une anticoagulation curative a été donnée chez 95,5% des patients.
- Le taux de décès était de 63,3% dans notre étude
- Des complications ont été observées : sur le plan respiratoire, une hypoxémie réfractaire aux méthodes d'oxygénation était observée dans 55,6% des cas. Sur le plan neurologique le syndrome confusionnel a été la complication la plus observée (27,3%) des patients. Au niveau cardiaque des troubles du rythme a type de Fibrillation auriculaire ont été observé de novo dans 12,1% des cas. L'insuffisance rénale est survenue chez près de 40% des patients dont 14% ont bénéficié d'une épuration extra rénale.

De ces constatations nous émettons les recommandations suivantes :

A l'égard des communautés

- Se rendre rapidement dans une structure médicale pour se faire examiner et dépister au COVID-19 si l'on présente des signes même mineurs
- Respecter les mesures de distanciation physique et les gestes barrières (port du masque chirurgical et lavage réguliers des mains au savon ou au gel hydro alcoolique.
- Se faire vacciner contre le COVID

A l'égard du personnel de santé et aux sociétés savantes

- Procéder à des formations continues sur la prise en charge des formes graves de maladie à COVID-19
- Standardiser et largement diffuser les protocoles de prise en charge applicables dans notre contexte.

A l'égard des autorités

- Maintenir un niveau de vigilance accrue dans la surveillance épidémiologique
- Continuer la sensibilisation et la promotion des gestes barrières dans les structures accueillant du monde (commerces, administrations, restaurants...)
- Sensibiliser et promouvoir la vaccination contre le COVID et s'assurer de la disponibilité des vaccins
- Procéder au recrutement et à la formation de personnels médicaux capables de prendre en charge les formes graves de COVID (médecins réanimateurs, urgentistes, infirmiers)

- Renforcer le plateau technique des hôpitaux déjà existants et créer des services de réanimation équipés dans les régions afin de prendre en charge plus précocement les patients graves
- S'assurer de la disponibilité des médicaments et maintenir l'approvisionnement nécessaire afin d'éviter les ruptures de stock
- Fournir les laboratoires en consommables et maintenir leur approvisionnement.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- **Bonny V, Maillard A, Mousseaux C.** COVID-19 : Physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages, Elsevier Masson, La Revue de médecine interne 41 (2020) 375–389.
- 2- **Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M.** A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 259–65.
- 3- **Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, Van Hemert MJ.** Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2018; 419: 1–42.
- 4- **Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA.** Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367: 1260–3.
- 5- **Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B.** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270–3.
- 6- **Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S.** Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.
- 7- **Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ.** SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 523–34.
- 8- **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N.** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 [S0092867420302294].
- 9- **Coutard B, Valle C, De Lamballerie X, Canard B.** The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020; 176: 104742.

- 10- **Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A.** Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell* 2020; 181(2).
- 11- **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M.** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
- 12- **Wang X, Xu W, Hu G, Xia S.** SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020: 1–3.
- 13- **Finlay BB, McFadden G.** Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 2006; 124: 767–82.
- 14- **Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S.** Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.
- 15- **Stetson DB, Medzhitov R.** Type I interferons in host defense. *Immunity* 2006; 25: 373–81.
- 16- **Commins SP, Borish L, Steinke JW.** Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S53–72.
- 17- **Versteeg GA, Bredenbeek PJ, Van Den Worm SHE, Spaan WJM.** Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology* 2007; 361: 18–26.
- 18- **Snijder EJ, Van Der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJM.** Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol* 2006; 80: 5927–40.
- 19- **Hu Y, Li W, Gao T, Cui Y.** The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. *J Virol* 2017:91.

- 20- **Züst R, Cervantes-Barragan L, Habjan M, Maier R.** Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda 5. *Nat Immunol* 2011; 12: 137–43.
- 21- **Barber GN.** STING: infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 760–70.
- 22- **Mesev EV, LeDesma RA, Ploss A.** Decoding type I and III interferon signaling during viral infection. *Nat Microbiol* 2019; 4: 914–24.
- 23- **Devaraj SG, Wang N, Chen Z, Chen Z.** Regulation of IRF-3-dependent innate immunity by the papain-like protease domain of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2007; 282: 32208–21.
- 24- **Yang Y, Zhang L, Geng H, Deng Y.** The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. *Protein Cell* 2013; 4: 951–61.
- 25- **Minakshi R, Padhan K, Rani M, Khan N.** The SARS Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor. *PloS One* 2009 ; 4: e8342.
- 26- **Wathelet MG, Orr M, Frieman MB, Baric RS.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *J Virol* 2007; 81: 11620–33.
- 27- **Frieman M, Ratia K, Johnston RE, Mesecar AD.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF-kappa B signaling. *J Virol* 2009; 83: 6689–705.
- 28- **Menachery VD, Gralinski LE, Mitchell HD, Dinnon KH.** Middle East respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein16 is necessary for interferon resistance and viral pathogenesis. *mSphere* 2017; 2(6): e00317–46.

- 29- **Canton J, Fehr AR, Fernandez-Delgado R, Gutierrez-Alvarez FJ.** MERS-CoV 4b protein interferes with the NF- B-dependent innate immune response during infection. *PLoS Pathog* 2018; 14: e1006838.
- 30- **Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M.** COVID-2019: the role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol* 2020.
- 31- **Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X.** The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol* 2020.
- 32- **Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J.** A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>.
- 33- **Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, Boyd V.** Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- in bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 2696–701.
- 34- **Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F.** Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061–9.
- 35- **Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC.** Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(9): 1015–24.
- 36- **Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B.** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270–3.
- 37- **Lam TTY, Shum MHH, Zhu HC, Tong YG.** Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>.
- 38- **Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N.** Isolation of SARS-CoV-2 Related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-23136-x>.

- 39- **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- 40- **Xiong C, Jiang L, Chen Y, Jiang Q.** Evolution and variation of 2019-novel coronavirus. *BioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.30.926477>.
- 41- **Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG.** Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1564–7.
- 42- **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M.** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
- 43- **Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M.** Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0).
- 44- **Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R.** Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020: e203786, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
- 45- **Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B.** Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020: m1443.
- 46- **Lamers MM, Beumer J, Van Der Vaart J, Knoops K.** SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc1669>.
- 47- **Dong L, Tian J, He S, Zhu C.** Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020: e204621, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.

- 48- **Sénégal. Ministère de la Santé et de l'Action Sociale, Centre des Opérations d'Urgence Sanitaire**, Algorithme de prise en charge des cas de COVID positif chez l'adulte. Dakar 2021: MSAS, 26p.
- 49- **Sénégal. Société Sénégalaise d'Anesthésie Réanimation et de Médecine d'Urgence, Ministère de la Santé et de l'Action Sociale**. Guide de protocoles pour la prise en charge des cas sévères de COVID 19 au Sénégal. Dakar : SOSEAR 2020, 41p.
- 50- **Kashongwe IM, Lepira FB, Situakibanza HNT**. Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), Ann. Afr. Med., vol. 13, n° 3, Juin 2020 ; e3685-93.
- 51- **El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait-Brit A**. Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1^{er} avril 2020. Ann Cardiol Angeiol (Paris) (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.04.001>.
- 52- **Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP**. Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. N Engl J Med. 2020 Apr 28. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
- 53- **Flis-Richard H, Verdonk F**. Atteintes neurologiques dans l'infection au SARS-CoV-2, Le Praticien en anesthésie réanimation (2020) 24, 186—189.
- 54- **Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M**. COVID-19 associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. Radiology 2020 Mar 31: 201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
- 55- **Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y**. Acute myelitis after SARS-Cov2 infection: case report. 2020 March <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>.

- 56- **Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y.** Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683—90.
- 57- **Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J.** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10233): 507-513.
- 58- **Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L.** Guillain-Barré syndrome associated with SARS-Cov-2, correspondence. *N Engl J Med* 2020, Doi: 10.1056/NEJMc April 18, 2009191.
- 59- **Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J.** Guillain-Barré syndrome associated with SARSCov-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurology* 2020; 19: 383-384.
- 60- **Cheng Y, Luo R, Wang K, Meng Z.** Kidney impairment is associated with inhospital death of COVID-19 patients *Med Rxiv* 2020 ; <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242>.
- 61- **Darrierverre L, Fieux F, De La Jonquière C.** COVID-19 et insuffisance rénale aigue en réanimation. Elsevier Masson ; *Le Praticien en anesthésie réanimation* (2020) ; 24 : 207-211.
- 62- **Wu P, Duan F, Luo C.** Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China, *JAMA Ophthalmol* 2020 doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
- 63- **Recalcatis H.** Cutaneous manifestations in COVID19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2020 Mar 26. Doi: 10.1111/jdv.16387.
- 64- **Organisation Mondiale de la Santé.** Définitions des cas COVID-19 de l’OMS. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Surveillance_Case_Definition/2020.2.

- 65- **Pozzetto B, Delolme M, Rigai J.** Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19. *Revue de Biologie Médicale* /N° 359 - MARS-AVRIL 2021 : 17-28.
- 66- **Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, Grimaldier C.** Correlation between 3790 qPCR positives samples and positive cell cultures including 1941 SARS-CoV-2 isolates. *Clin Infect Dis* 2020. doi : 10.1093/cid/ciaa1491.
- 67- **Khan P, Aufdembrink LM, Engelhart AE.** Isothermal SARS-CoV-2 diagnostics: tools for enabling distributed pandemic testing as a means of supporting safe reopenings. *ACS Synth Biol* 2020; 9: 2861-80.
- 68- **Subsoontorn P, Lohitnavy M, Kongkaew C.** The diagnostic accuracy of isothermal nucleic acid point-of-care tests for human coronaviruses: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020; 10: 22349.
- 69- **Haute Autorité de Santé.** Revue rapide sur les tests RT-LAMP sur prélèvement salivaire (hors système intégré de type EasyCoV). 4 décembre 2020. www.has-sante.fr/jcms/p_3222440/ consulté le 10 janvier 2021.
- 70- **Van Elslande J, Houben E, Depypere M, Brackenier A.** Diagnostic performance of seven rapid IgG/IgM antibody tests and the Euro immun IgA/IgG ELISA in COVID -19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1082-7.
- 71- **Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B.** A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol* 2021. doi: 10.1038/s41423-020-00588-2.
- 72- **Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C.** A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. *Sci Transl Med* 2020; 12: 31-3.
- 73- **Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M.** Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71: 778-85.

- 74- **Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J.** Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020: e200994.
- 75- **Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C.** Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020: e200642.
- 76- **Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y.** Chest CT findings in Coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology.* 2020: e200463.
- 77- **Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A.** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol.* 2020: 1-7.
- 78- **Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z.** Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* [Internet] 2020 DOI : 10.1007/s00330-020-06801-0.
- 79- **Li K, Wu J, Wu F, Guo D.** The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* 2020; 55(6): 327–331.
- 80- **Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M.** COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(10): 1299-300.
- 81- **Maiolo G, Collino F, Vasques F, Rapetti F.** Reclassifying acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(12): 1586—95.
- 82- **Tirolien JA, Garnier M.** COVID-19, un syndrome de détresse respiratoire aigu atypique. *Le Praticien en anesthésie réanimation* (2020) 24, 225—229

- 83- **Sénégal. Ministère de la Santé et de l'Action Sociale**, Infection au COVID-19 et risque thromboembolique : la prise en charge au Sénégal. Dakar : 2020 ;MSAS : 16p
- 84- **Kherabi Y, Lescure FX, Yazdanpanah Y.** COVID-19 : LES THERAPEUTIQUES. RFI Revue Francophone d'Infectiologie – 2021 – Volume 1.
- 85- **Pardo E.** Prise en charge nutritionnelle des patients de réanimation ayant une infection au SARS-CoV-2. Le Praticien en anesthésie réanimation (2020) 24, 218—224.
- 86- **Traoré B, Tsubou Bakana G, Niani S, Hassoune S.** COVID-19: Prise en charge thérapeutique. Revue marocaine de santé publique, vol 7 , n° 10, ISSN: 2351-8472.
- 87- **Trovato M, Sartorius R, D'Apice L, Manco R.** Viral emerging diseases: challenges in developing vaccination strategies. Front Immunol 2020; 11: 2130.
- 88- **Donamou J, Bangoura A, Camara LM.** Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients COVID-19 admis en réanimation à l'hôpital Donka de Conakry, Guinée : étude descriptive des 140 premiers cas hospitalisés. Anesth Reanim. 2021; 7: 102–109.
- 89- **Vanhems P, Gustin M., Elias C.** Caractéristiques cliniques et facteurs associés à l'admission en unités de soins intensifs chez des patients COVID-19 hospitalisés. Médecine et maladies infectieuses 50 (2020) S31–S199.
- 90- **Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC.** The 2019-2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. J Glob Infect Dis, 12 (2020), pp. 47-93.

- 91- **Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J.** Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med [Internet] (2020) Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>.
- 92- **Onder G, Rezza G, Brusaferro S.** Case fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA [Internet] (2020) [Cited 2020 May3; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667>].
- 93- **Grasselli G.** Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA 2020; 323(16): 1574–81.
- 94- **Wang J, Syrett CM, Kramer MC, Basu A.** Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for increased expression from the inactive X. Proc Natl Acad Sci USA 2016; 113(14): 2029–38.
- 95- **Sultan A, Halimi S.** Relation entre diabète de type 2 et la COVID-19 : les dernières données. Médecine des Maladies Métaboliques Issue 1, February 2021, Volume 15, Pages 9-14.
- 96- **Alzaid F, Julla JB, Diedisheim M.** Monocytopenia, monocyte morphological anomalies and hyperinflammation characterise severe COVID-19 in type 2 diabetes EMBO Mol Med, 12 (2020), p. e13038.
- 97- **Chee YJ, Ng SJ, Yeoh J.** Diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus Diabetes Res Clin Pract, 164 (2020), p. 108166.

- 98- **Kreutz R, Algharably EAEH, Azizi M, Dobrowolski P.** Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19 Cardiovasc Res (2020)[cited 2020 May 3; Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/advance-article/doi/10.1093/cvr/cvaa097/5819836>].
- 99- **Cinaud A, Sorbets E, Blachier V, Vallee A.** Hypertension artérielle et COVID-19. La Presse Médicale Formation Février 2021, Volume 2, Issue 1, Part 1, Pages 25-32.
- 100- **Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD.** Patel Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19 N Engl J Med (2020) [cited 2020 May 3; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007621>].
- 101- **Kreutz R, Guzik T, Januszewicz A.** Hypertension, and the risk respiratory tract infections and lung damage: implications for COVID-19 Cardiovasc Res [Internet] (2020) [cited 2020 May 3; Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/advance-article/doi/10.1093/cvr/cvaa097/5819836>].
- 102- **Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M.** Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990–2015 JAMA, 317 (2) (2017), p. 165.
- 103- **Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M.** Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area JAMA, 323 (2020), pp. 2052-2059 [Erratum in: JAMA 2020; 323:2098].
- 104- **Caussy C.** Obésité et infection par la COVID-19 : une liaison dangereuse. Médecine des Maladies Métaboliques ,May 2021, Volume 15, Issue 3, Pages 288-293.

- 105- Mitra AR, Fergusson NA, Lloyd-Smith E.** Baseline characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Vancouver, Canada: a case series. *CMAJ* 2020; 192(26): 694–701.
- 106- Yang X, Yu Y, Xu J.** Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–81.
- 107- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M.** Covid-19 in Critically Illness Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med* 2020; 382: 2012–22.
- 108- Krähenbühl M, Oddo M, Piquilloud L, Pantet O.** COVID-19: prise en charge aux soins intensifs. *Rev Med Suisse* 2020; 8: 63–868.
- 109- Sénégal. Ministère de la Santé et de l'Action Social.** PANDEMIE COVID 19/SENEGAL COMMUNIQUE 305. Dakar 2020.
- 110- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M.** Clinical Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among Patients With COVID- 19 Hospitalized in the NYC Area. *JAMA* 2020; 323(20): 67–75.
- 111- Huang C, Wang Y, Li X.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- 112- Docherty AB, Harrison EM, Green CA.** Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol; 2020. DOI: 10.1101/ 2020.04.23.20076042.
- 113- Plaçais L, Richier Q.** COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Med Interne* 2020; 41: 308–18.
- 114- Collienne C, Castanares-Zapatero D, Apraxine M, Beauloye C.** Prise en charge aux soins intensifs des patients pour insuffisance respiratoire liée au COVID-19. *Louvain Med* 2020; 139(06–05): 383–9.

- 115- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD.** Epidemiology, clinical course, and out- comes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10239): 1763–70.
- 116- Ay MZ, Poh CM, Rénia L.** The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363–74.
- 117- Radzikowska U, Ding M, Tan G.** Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy* 2020; 75: 2829–45.
- 118- Garnier M, Quesnel C, Constantin JM.** Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19 *Presse Med Form* 2021; 2: 14–24.
- 119- ARDS Definition Task Force.** Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–33.
- 120- Wang D, Hu B, Hu C.** Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061.
- 121- Martinot M, Eyriey M, Gravier S.** Facteur de risqué d'évolution défavorable et manifestations extra-pulmonaires au cours du COVID-19. *Médecine et maladies infectieuses* 50 (2020) S31–S199.
- 122- Desvaux E, Faucher JF.** Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Revue francophone des laboratoires* novembre 2020, n° 526.
- 123- Benhocine Y.** COVID 19 au service de réanimation : Expérience du CHU Tizi-Ouzou. *Algerian journal of health sciences*. vol. 03 num. 02 (2021) : 38–42.
- 124- Papoutsi E, Giannakoulis VG, Xourgia E.** Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care* (2021) 25: 121.

- 125- Review Manager (RevMan) [Computer program].** Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020.
- 126- Roedl K, Jarczak D, Thasler L, Bachmann M.** Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: a multicentric study in Germany. *Aust Crit Care*; 2020.
- 127- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H.** Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study *Lancet Respir Med*, 8 (5) (2020), pp. 475-481.
- 128- Specialty guides for patient management during the coronavirus pandemic.** [cited 2020 May 15]. Available from: www.england.nhs.uk/coronavirus/secondary-care/other-resources/specialty-guides/#adult.
- 129- Guan W, Ni Z, Wu H, Liang W.** Clinical characteristics of corona virus disease 2019 in China. *N Engl J Med* March 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- 130- Awadhesh K, Singh S, Majumdar R, Singh AM.** Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. *Diabetes and Metabolic syndrome: Clinical Research and Reviews* 14 (2020): 971-978.
- 131- Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M.** Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 preliminary report. *MedRxiv* June 22, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>.
- 132- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M.** Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417-8.
- 133- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard LI.** High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46(6): 1089-98.

- 134- Yan SF, Mackman N, Kisiel W, Stern DM.** Hypoxia/Hypoxemia-Induced activation of the procoagulant pathways and the pathogenesis of ischemia-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(9): 2029-35.
- 135- Buisson LS.** Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur *Le Praticien en anesthésie réanimation* (2020) 24 : 190-195.
- 136- Kim D, Quinn J, Pinsky B.** Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA* 2020; 323: 2085–6.
- 137- Rouyer M, Youbong T, Diamantis S, Strazulla A.** Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) chez les patients atteints de COVID-19 : analyse de cohorte rétrospective disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.06.446>.
- 138- Piva S, Filippini M, Turla F.** Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS- CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J Crit Care* 2020; 58: 29–33.
- 139- Huang C, Wang Y, Li X.** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- 140- Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S.** The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med* 2021; 3: 83-98.
- 141- Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS.** Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020; 0: 15-7.
- 142- Stephan D, Cordeanu M, Mirea C.** Maladie veine thromboembolique et COVID-19. *La Presse Médicale Formation* February 2021, Volume 2, Issue 1, Part 1, Pages 33-38.