

N° Ref :.....

Centre Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire préparé En vue de l'obtention du diplôme de **Master**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème :

Étude de la variation de D-Dimer chez les patients atteints de coronavirus

Présenté par :

- **BENABIED Asma**
- **LEBLOUB Khawla**
- **HIRECHE Nessrine**

Devant le jury composé de :

Encadreur : **Dr. BOUSBIA Sabri**

M.C.B. Centre Universitaire de Mila.

Examinatrice : **Dr. BAATOUCHE Samia**

M.C.B. Centre Universitaire de Mila.

Président : **Dr. KHENNAOUI Badis**

M.C.A. Centre Universitaire de Mila.

Année Universitaire : 2022/2023

Remerciements

Je tiens tout d'abord à rendre hommage à Allah, le Tout-Puissant, qui a illuminé notre chemin, nous a guidés et nous a dotés de patience pour entreprendre et mener à bien cet humble travail.

On exprime nos profonds remerciements à notre promoteur Dr. Boussbia Sabri ; pour l'aide qu'il nous a apporté, pour son patience et ses encouragements à finir ce travail, son œil critique nous a été très précieux pour structurer notre mémoire. Un gret merci à monsieur KHENNAOUI, Badis et madame BAATOUCHE, Samia d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

On exprime nos profonds remerciements à Dr, Sadoune, Faouzi (Pneumo-phtisiologue et chef service COVID à l'hôpital de Ferdjiousa) pour les conseils et les remarques pertinentes qu'il nous a accordé tout le long de notre stage.

Dédicaces

Je dédie ce travail

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai, point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Qu'Allah, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

A mon très cher père

Tu as toujours été à mes cotes pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduise ma gratitude et mon affection. Puisse Allah, te protéger de tout mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A mes chers frères et leurs familles

Pour votre amour et votre immense soutien, Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et mon attachement. Vous êtes ce que la vie offre de meilleur Je vous souhaite beaucoup de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu nous unit pour toujours.

A ma chère sœur et sa famille

Je t'ai toujours considéré comme une seconde mère. Merci pour ta tendresse, ta serviabilité, et ton soutien. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A ma meilleure amie Romaïssa

Le sens de l'amitié. Merci d'être toujours là pour moi. Dieu nous maintient notre amitié pour toujours.

A mes chères amies : Asma, Rawia, Hiba, Khawla L, Khawla B, Marwa, Rayane, Dhikra et Ahlem

Merci pour les moments de joie, les rires et les liens conviviaux qui nous unissent. Vous êtes formidables chers amis !

*En fin, je remercie mes amies et mes collègues **Khawla et Nessrine** qui ont contribué à la réalisation de ce modeste travail.*

Asma

Je dédie ce travail

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et du bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. Ce travail est le fruit de tous tes sacrifices, Je t'aime **papa** et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

*A **Maman**, tu es mon roc, ma guide et mon inspiration. Ta présence bienveillante et tes encouragements constants ont été mes sources de motivation les plus puissantes. Chaque pas que j'ai accompli dans ce parcours d'étude a été façonné par tes conseils sages et tes paroles encourageantes.*

*A mes frères **Ahmed**, **Mohamed**, et ma chère sœur **Zineb** votre encouragement et votre soutien.*

*à mon petit frère, **Abdesamed** la joie de la maison et sa lumière.*

*A mon cher mari **Abdenor** , qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. qu'Allah te protège pour moi.*

*A mon gret-père **Youcef** et ma gret-mère **Zahra**.*

*A mes tantes **Noura**, **Mariam**, **Fatiha** et **Fadila**, ainsi qu'à mes cousins **Layan** et **Abdelmoumen**.*

*A mes amies **Hadjer**, **Asma**, **Khawla** et **Khawla** Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A mes collègues **Asma** et **Nessrine** pour leur compagnie et bons moments passés ensemble.*

Khawla

Ce modeste travail, achevé avec l'aide de BON DIEU le tout puissant, est dédié à ceux que j'aime Aux deux êtres les plus chers au monde,

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; mamans *Fahima* que j'adore ; je ne vois pas ma vie sans toi maman**je t'aime***

*À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon père *Ali*je t'aime.*

*Aux personnes les plus chères dans le respect de soi, et dans le respect du cœur à mon cher frère *Walid* en signe de ma profonde gratitude pour l'aide que vous m'avez apportée. Vous m'avez soutenu, encouragé et encouragé, Merci beaucoup.*

*À mon histoire que les lettres ne peuvent décrire, la voix de ma sagesse, ma maison secrète et la lumière qui me reconforte, ma sœur *Meriem*.*

*Au corps le plus merveilleux de l'amour dans toutes ses significations... C'était du soutien et du don, Il m'a beaucoup donné à mes jumeaux *Ahmed*, Mon témoignage est le vôtre... Je vous suis très reconnaissant.*

Une spéciale dédicace pour ma belle-famille :

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

**A ma gret-mère*, Dieu soit loué que tu sois toujours avec nous, que Dieu t'accorde le succès, et que tu aies passé le stade dangereux du virus Corona, que Dieu prolonge ta vie.*

A mes amies ; Noudjoude, Amina, Nahla, Ibtissame, Saïda, Nadira, Nessrine, Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Asma et Khaoula Merci pour ce don et le temps que nous avons passé joyeusement ensemble, une belle vie pleine de science et d'apprentissages, parfumés de religion, de morale et de moralité.

A tous ceux qui m'ont connu et n'ont pas trouvé leur nom dans la dédicace, à tous ceux que mon cœur a touché et que ma plume n'a pas écrit.

NESSRINE.

Table des matières

Remerciements	
Dédicaces	
Table des matières	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1

Synthèse bibliographique

Chapitre I : Généralités sur les Coronavirus

I. Généralités sur les Coronavirus.....	4
I.1. Coronavirus.....	4
I.1.1. Élément Historique	6
I.2. Coronavirus humains.....	6
I.2.1. SARS-CoV	7
I.2.1.1. Définition du SARS-CoV	7
I.2.1.2. Élément historique.....	8
I.2.2. MERS-CoV	8
I.2.2.1. Définition MERS-CoV	8
I.2.2.2. Éléments historiques.....	9
I.2.3. SARS-CoV-2.....	9
I.2.3.1. Définition et nomenclature du SARS-CoV-2	9
I.2.3.1.1. Définition.....	9
I.2.3.1.2. Nomenclature.....	11
I.2.3.2. Élément historique.....	12
I.2.3.3. Taxonomie et classification du SARS-CoV-2	12
I.2.3.4. Structure du SARS-CoV-2.....	13
I.2.3.4.1. Structure du virion	13

I.2.3.4.2. Structure du génome	14
I.2.3.5. Cycle viral du SARS-COV-2	15
I.2.3.5.1. Fixation et pénétration du SARS-CoV-2 dans les cellules.....	16
I.2.3.5.2. Cycle de réplication virale	18
I.2.3.6. Caractéristiques épidémiologiques	19
I.2.3.6.1. Voies de transmission.....	19
I.2.3.7. Période d'incubation.....	22
I.2.3.8. Période de contagiosité	22
I.2.3.9. Taux de reproduction R0	23
I.2.3.10. Durée de vie du SARS-CoV-2	23

Chapitre II : Infections liées au coronavirus

II. Infections liées au coronavirus.....	25
II.1. Pathologies liées aux coronavirus humains	25
II.2. Pathologie liée au SARS-CoV-2 : COVID-19	26
II.2.1. Définition du COVID-19	26
II.2.2. Physiopathologie du COVID-19	27
II.2.2.1. Toxicité virale directe.....	28
II.2.2.2. Dommages aux cellules endothéliales et thrombo-inflammation.....	28
II.2.2.3. Réponse immunitaire à SARS-CoV-2.....	28
II.2.2.4. Dysrégulation du RAAS.....	29
II.3. Phases du COVID-19.....	30
II.4. Part de la génétique dans le COVID-19	31
II.5. Présentation clinique de la COVID-19	32
II.5.1. Formes symptomatiques	32
II.5.1.1. Fièvre.....	32
II.5.1.2. Signes généraux	32
II.5.1.3. Manifestations respiratoires	32
II.5.1.4. Manifestations digestives	32
II.5.1.5. Manifestations ORL	33

II.5.1.6. Manifestations neurologiques	33
II.5.1.7. Manifestations cutanées.....	33
II.5.1.8. Manifestations ophtalmologiques	33
II.5.2. Forme asymptomatique.....	33
II.5.3. Formes cliniques de la COVID 19	34
II.5.3.1. Forme légère à modérée	34
II.5.3.2. Forme sévère et état critique	35
II.6. Diagnostic de la COVID-19	36
II.6.1. Diagnostic clinique de la COVID-19	36
II.6.2. Diagnostic biologique de la COVID-19	37
II.6.2.1. RT-PCR.....	37
II.6.2.2. Test antigénique de la COVID-19	38
II.6.2.3. Test sérologique de la COVID-19	38
II.6.3. Diagnostic de la COVID-19 par l'imagerie thoracique	40
II.7. Facteurs pronostiques.....	42
II.7.1. Signes biologiques associés à la survenue d'un SDRA et/ou à la mortalité	43
II.7.2. Signes radiologiques associés aux formes sévères.....	43
II.8. COVID-19 et grossesse	43
II.9. Traitement de la COVID-19	44
II.9.1. Agents antiviraux.....	44
II.9.1.1. Remdesivir	44
II.9.1.2. Ribavirine	45
II.9.1.3. Lopinavir-Ritonavir (Kaletra).....	46
II.9.1.4. Favipiravir	47
II.9.1.5. Chloroquine	47
II.9.1.6. Dexaméthasone	48
II.9.2. Agents immunomodulateurs	49
II.9.2.1. Tocilizumab (Actemera).....	49
II.9.2.2. Interférons.....	50

II.9.3. Vaccination contre la COVID-19	50
II.9.3.1. Principe des vaccins contre la COVID-19.....	50
II.9.3.2. Différents types de vaccin contre la COVID-19.....	51
II.9.3.2.1. Vaccins à ARN	51
II.9.3.2.2. Vaccins à vecteurs viraux recombinants	51
II.9.3.2.3. Vaccins à virus entiers, inactivés ou atténués	52
II.9.3.2.4. Vaccins à sous-unités protéiques	52
II.10. Prévention contre la Covid-19	53
II.10.1. Mesures de lutte sociales.....	53
II.10.2. Mesures de santé individuelles et sociales	53
II.10.3. Mesures barrières.....	53
II.10.3.1. Mesures de distanciation physique.....	53
II.10.3.2. Confinement.....	54

Chapitre III : Épidémiologie du Coronavirus

III. Épidémiologie du Coronavirus	56
III.1. Définition de l'épidémiologie	56
III.2. Classification des études épidémiologiques	56
III.2.1. Selon les Objectifs.....	57
III.2.2. Selon la méthode employée	57
III.2.3. Selon la population étudiée.....	57
III.2.4. Selon la durée de l'enquête	57
III.2.5. Selon la Chronologie	57
III.3. Épidémiologie descriptive.....	58
III.4. Épidémiologie analytique.....	58
III.5. Épidémiologie expérimentale.....	58
III.6. Épidémiologie du coronavirus.....	59
III.6.1. Vagues du coronavirus	59
III.6.2. Évolution de la pandémie au niveau international.....	59
III.6.2.1. En Chine : premier foyer.....	61

III.6.2.2. En Asie	63
III.6.2.3. En Europe : peu préparée	64
III.6.2.3.1. Italie : Premier pays européen touché.....	65
III.6.2.3.2. Allemagne : dépistage de masse.....	67
III.6.2.3.3. Suède : immunité collective	68
III.6.2.4. En Amérique.....	69
III.6.2.4.1. Etats-Unis : plus gret foyer épidémique	70
III.6.3. Évolution de la petémie au niveau continental	71
III.6.3.1. En Égypte	73
III.6.3.2. En Maroc.....	74
III.6.4. Évolution de la petémie au niveau national.....	76
III.6.4.1. Premiers cas recensés en Algérie.....	77
III.6.4.2. Évolution de la maladie en Algérie.....	78

Chapitre IV : Covid 19 et troubles de coagulation

IV. Covid 19 et troubles de coagulation.....	83
IV.1. Définition de l'hémostase	83
IV.1.1. Hémostase primaire.....	84
IV.1.1.1. Principaux acteurs de l'hémostase primaire.....	84
IV.1.1.2. Principales étapes de l'hémostase primaire.....	85
IV.1.1.2.1. Temps vasculaire.....	85
IV.1.1.2.2. Temps plaquettaire	85
IV.1.2. Coagulation plasmatique	86
IV.1.2.1. Principaux acteurs de coagulation plasmatique.....	87
IV.1.2.1.1. Éléments cellulaires.....	87
IV.1.2.1.2. Éléments non cellulaires	87
IV.1.2.2. Mécanisme de la coagulation	87
IV.1.3. Fibrinolyse	89
IV.1.3.1. Principaux acteurs fibrinolyse	89
IV.1.3.1.1. Éléments cellulaires.....	89

IV.1.3.1.2. Éléments plasmatiques	89
IV.1.3.2. Principales étapes fibrinolyse	89
IV.2. D-dimères	90
IV.2.1. Définition des D-dimères	90
IV.2.2. Fonction des d-dimères dans le corps humain	90
IV.2.3. Formation des d-dimères	91
IV.2.4. D-dimères élevés chez les patients atteints de Covid-19	92
IV.2.4.1. Mécanisme sous-jacent des niveaux élevés de d-dimères chez les patients atteints de Covid-19	93
IV.2.4.2. Utilisation des d-dimères pour le diagnostic de la Covid-19	93
IV.2.4.3. Relation entre les niveaux de d-dimères et la gravité de la maladie	94
IV.2.4.3.1. COVID-19 et thrombose	95

Étude expérimentale

Objectif d'étude	97
------------------------	----

Chapitre V : Matériels et méthode

V. Matériels et méthode	100
V.1. Type et période d'étude	100
V.2. Lieu de l'étude	100
V.2.1. Région étudiée	100
V.2.2. Établissement public hospitalier Mohammed Maddahi - Ferdjioua	101
V.2.2.1. Localisation de l'hôpital	101
V.2.2.2. Présentation de l'hôpital	101
V.3. Méthode	103
V.3.1. Investigation	103
V.3.2. Critères de sélection	103
V.3.2.1. Critères d'inclusion	103
V.3.2.2. Critères d'exclusion	103
V.3.3. Population d'étude	103
V.3.4. Analyse des données cliniques et biologique	104

V.3.5. Analyses statistiques.....	104
<i>Chapitre VI : Résultats et discussion</i>	
VI. Résultats et discussion.....	106
VI.1. Analyse globale des données	106
VI.1.1. Analyse des données cliniques	107
VI.1.2. Analyse générale des données biologiques	110
VI.1.3. Analyse de la fréquence des comorbidités	113
VI.1.4. Analyse des données cliniques selon le sexe.....	116
VI.1.5. Analyse des données biologiques selon le sexe.....	119
VI.1.6. Fréquence des comorbidités selon le sexe.....	121
VI.2. Variation des données chez les survivants par rapport aux décédés	124
VI.2.1. Variation des données cliniques chez les survivants par rapport aux décédés ...	124
VI.2.2. Comparaison des données biologiques chez les décédés et les survivants	128
VI.2.3. Variation des comorbidités entre les décédés et les survivants	130
VI.3. Analyse des données de d-dimère	132
VI.3.1. Variation de d-dimères selon le sexe	132
VI.3.2. Variation des valeurs des d-dimères selon les tranches d'âge	132
VI.3.3. Analyse des données de d-dimères selon les vagues	133
VI.3.4. Variation des valeurs de d-dimères chez les survivants par rapport aux décédés	135
VI.4. Analyse en composantes principales (ACP)	137
Conclusion.....	141
Références bibliographiques	144
Annexes	168
Résumé	176
Abstract	176
الملخص	176

Liste des abréviations

ACE2	: Enzyme de conversion de l'angiotensine-2.
ACP	: Analyse en Composantes Principales.
ADH	: Hormone antidiurétique.
ADP	: Adénosine-diphosphate.
Ag RDT	: Antigen rapid diagnostic test.
ALAT	: Alanine aminotransférase.
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome.
ARN	: Acide ribonucléique.
ARN	: Acide ribonucléique.
ASAT	: Aspartate aminotransférase.
ATP	: Adénosine-Triphosphate.
BPCO	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive.
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive.
CDC	: Centers for Disease Control et Prevention.
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée.
COV	: Coronavirus.
COVID-19	: Coronavirus disease 2019.
CPA	: Antigen-presenting cell.
CRP	: C reactive protein.
CRP	: Protéine C-réactive.
Dcd	: décédé.
Ddi	: d-dimères.
DLR	: Douleurs.
DR	: Détresse respiratoire.
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay.

EPH	: Etablissement public hospitalier.
FDA	: Food et Drug Administration.
FiO2	: Fraction of inspired oxygen.
FNS	: Numération Formule Sanguine.
FV	: Facteur V.
FVII	: Facteur VII.
FVIII	: Facteur VIII.
FVW	: Facteur von Willebret.
FX	: Facteur X.
Gly	: glycémie.
HCoV	: Coronavirus humains.
HCoV	: Coronavirus humains.
HCoV-HKU1	: Coronavirus humain HKU1.
HLA	: Human leucocyte antigen system.
HTA	: Hypertension artérielle.
IBV	: virus de la bronchite infectieuse.
IC	: Indicateur de confidence.
IC	: Intervalles de confiance.
ICTV	: Comité international de taxonomie des virus.
IDM	: Infarctus du myocarde.
IFN	: Interférons.
IgG	: Immunoglobulines G.
IgM	: Immunoglobulines M.
IL	: interleukin.
IL-6	: Interleukin 6.
IL-6	: Interleukin-6.

IL-6	: Interleukine-6.
IMC	: Indice de masse corporelle.
IR	: Insuffisance rénale.
Kpb	: Kilo paire de bases.
LDH	: Lactate dehydrogenase ;
NT-probNP	: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide.
MERS-CoV	: Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient.
MHV	: Virus de l'hépatite murine.
MHV	: Virus de l'hépatite murine.
NETS	: Neutrophil Extracellular Traps.
NIAID	: National Institute of Allergy et Infectious Diseases.
Nsp	: Non-structural proteins.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
OR	: Odds ratio (cotes de chances).
ORF	: Open reading frame.
PAMP	: Motifs moléculaires associés aux pathogènes.
PaO2	: Partial pressure of oxygen.
PCR	: Polymerase Chain reaction.
Pp	: Polyprotéine.
PRR	: Récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires.
RAAS	: Système du Renin-Angiotensin-Aldostérone.
RBD	: Receptor Binding Domain (domaine de liaison au récepteur).
RBM	: Receptor Binding Motif.
RT-PCR	: Reverse Transcriptase Polymérase Chain Réaction.
SARS-CoV	: Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère.
SASO2SO2	: Saturation d'oxygène sus l'oxygène.

SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë.
SEP	: Sclérose en plaques.
SIADH	: Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH.
SIRS	: Systemic inflammatory response syndrom.
TBC	: Tuberculose.
TDM	: Tomodensitométrie.
TF	: Facteur tissulaire.
TGEV	: virus de la gastroentérite porcine.
TGF	: Facteurs de croissance transformants.
TMPRSS2	: Protéase transmembranaire à sérine 2.
TNF	: Tumor Necrosis Factor.
TNF-α	: Facteur de nécrose tumorale alpha.
TP	: Taux de prothrombine.
USPPI	: Urgence de santé publique de portée internationale.
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.

Liste des figures

Figure 1 : A-SARS-CoV-2, représenté dans une image de microscope électronique à balayage	
B- SARS-CoV-2, représenté dans une image de microscope électronique (Bhupender et al., 2020).	5
Figure 2 : Représentation schématique d'un coronavirus (Juckel et al., 2020).	5
Figure 3 : Schéma représente la structure du virion de SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020).	14
Figure 4 : Structure schématisée de l'ARN génomique du SARS-CoV-2 et de la protéine Spike (Khailany et al., 2020).	15
Figure 5 : Représentation de l'entrée virale des SARS-CoV-2 (Yu-An Kung et al., 2022).	18
Figure 6 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 (Yu-An Kung et al., 2022).	19
Figure 7 : Voies de transmissions potentielles du SRAS-CoV-2 (Solankiet al., 2023).	20
Figure 8 : Période de contagiosité de l'infection au SARS-CoV-2(inserm.fr).	22
Figure 9 : Mécanismes physiopathologiques du SARS-COV-2(Aakritiet al., 2020).	27
Figure 10 : Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection du SARS-CoV-2 (Bonny et al., 2020).	30
Figure 11 : Phases de la COVID-19 (Siddiqi et Mehra., 2020).	31
Figure 12 : Variation estimée au fil du temps des tests de diagnostic pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 par rapport à l'apparition des symptômes (Update 46 Testing strategies for COVID-19).	39
Figure 13 : Structure chimique du remdesivir (Ahn et al., 2020).	45
Figure 14 : Structure chimique du Ribavirine (researchgate).	46
Figure 15 : Structure chimique du Lopinavir-Ritonavir (drugs.com).	46
Figure 16 : Structure chimique du Favipiravir (pouirlascience).	47
Figure 17 : Structure chimique de la Chloroquine (Ahn et al., 2020).	48
Figure 18 : Structure chimique de la Dexaméthasone (Weckel et al., 2018).	49
Figure 19 : Cas cumulés de Covid-19 déclarés dans le monde le 12 décembre 2021 (OMS, CD.2021).	60
Figure 20 : Évolution de la petémie en Chine 31 Mai 2020 (Lauraet al., 2020).	62
Figure 21 : Nombre de cas cumulés par million d'habitants de Covid-19 déclarés dans les divisions administratives de Chine le 12 décembre 2021 (OMS, Google Covid).	63

Figure 22 : Cas confirmés cumulés du virus SARS-CoV-2 pour 100 000 habitants en Asie au 10 décembre 2020 (wikimedia.org).	64
Figure 23 : Nombre de cas confirmés de contamination au COVID-19 en Europe au 12 décembre 2021 (OMS, Santé publique France, Ministères de la Sécurité civile italienne, Worldometer, UJH)).	65
Figure 24 : Cas cumulés de COVID-19 déclarés par les régions d'Italie le 12 mars 2021(Ministère de la Protection Civile italienne).	66
Figure 25 : Nombre de cas confirmés de contamination au COVID-19 en Allemagne au novembre 2021(institut de Koch 2020).	67
Figure 26 : Nombre de cas cumulés par million d'habitants de Covid-19 déclarés dans les Comtés de Suède le 12 décembre 2021 (OMS, Google Covid).	69
Figure 27 : Pays touchés par la pandémie en Amérique en 2020 (OMS. 2020).	70
Figure 28 : Nombre de cas cumulés et décès cumulés par million d'habitants de Covid-19 déclarés aux Etats-Unis d'Amérique le 12 décembre 2021 (OMS, Google Covid).	71
Figure 29 : Nombre de cas cumulés de Covid-19 déclarés en Afrique et dans le sud de l'Océan indien entre le 31 janvier 2020 et le 12 décembre 2021 (OMS, Google Covid).	73
Figure 30 : Évolution de la pandémie en Egypte (OMS, 2023).	74
Figure 31 : Cas confirmés de contamination au COVID-19 en Maroc (Site officiel du ministère de la Santé, 2020).	75
Figure 32 : Évolution de la pandémie en Maroc (OMS, 2023).	76
Figure 33 : Cartographie des personnes contaminées par le Covid-19 en Afrique au 8 novembre 2020 (site Covid-19 Africa).	77
Figure 34 : Évolution du COVID-19 du 25 février 2020 au 07 septembre 2021 en Algérie (OMS, 2021).	78
Figure 35 : Répartition spatiale du nombre de cas confirmés et décès de COVID-19 par wilaya au 03 juillet 2020 en Algérie (OMS, 2020).	79
Figure 36 : Évolution du nombre quotidien de nouveaux cas confirmés et nouveaux décès par COVID-19 en Algérie du 12 juillet au 07 septembre 2021(OMS, 2021).	80
Figure 37 : Évolution de la pandémie en Algérie (OMS, 2023).	81
Figure 38 : Les trois principales étapes de l'hémostase (Sinegre, 2021).	83
Figure 39 : Activation des plaquettes (Larréché et al., 2008).	86

Figure 40 : La cascade de la coagulation (Sinegre, 2021).	88
Figure 41 : Étapes de la formation des D-dimères (Enaloza et Roy., 2012).	92
Figure 42 : Géolocalisation de Ferdjioua	100
Figure 43 : Géolocalisation d'EPH Ferdjioua.	101
Figure 44 : Hôpital Mohamed Meddahi Ferdjioua.	102
Figure 45 : Répartition des patients selon le sexe dans la région de Ferdjioua.	106
Figure 46 : Distribution des signes fonctionnels chez les patients. DLR: Douleurs.	108
Figure 47 : Distribution des comorbidités chez les patients.	114
Figure 48 : Répartition des symptômes les plus courants selon le sexe. DLR : Douleurs.	117
Figure 49 : Répartition des comorbidités selon le sexe.	122
Figure 50 : Répartition de la mortalité des patients par sexe.	125
Figure 51 : Répartition des symptômes les plus courants chez les décédés et les survivants. DLRS: douleurs abdominales	126
Figure 52 : Comorbidités pour les survivants et décédés.	130
Figure 53 : Répartition des valeurs des d-dimères par les vagues.	133
Figure 54 : Variation de d-dimère selon les vagues et le sexe.	134
Figure 55 : Valeurs des d-dimères chez les survivants et les décédées.	135
Figure 56 : A : Variation des moyennes de d-dimères selon le sexe chez les survivants et les décédés ; B : Variation des fréquences des patients avec D-Dimère supérieure à la valeur seuil selon le sexe chez les survivants et les décédés.	136
Figure 57 : Analyse en composantes principales (ACP) des paramètres cliniques.	138

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des coronavirus responsables d'infections humaines (Segondy, 2020).	7
Tableau 2 : Hôtes naturels et intermédiaires des coronavirus émergents infectant l'homme (Corman et al., 2018).	7
Tableau 3 : caractéristiques de quelques variantes préoccupantes du SARS-CoV-2(CDC, 2020, Coutinho et al., 2021).	11
Tableau 4 : Durée de vie du SARS CoV-2 (Mustapha et al., 2020).....	23
Tableau 5 : Critères OMS des formes cliniques de la COVID 19 (OMS, 2020).	36
Tableau 6 : Comparaison entre les caractéristiques des principales méthodes de diagnostic de la COVID-19 (Plaçais et Richier, 2020).	41
Tableau 7 : Distribution des différents variant séquencés entre les mois de mars et mai 2021 en Algérie (IPA, 2021).	81
Tableau 8 : Organisation des services et de leurs unités constitutives de l'EPH de Ferdjoua	102
Tableau 9 : Paramètres cliniques.	109
Tableau 10 : Paramètres biologiques.....	112
Tableau 11 : Comorbidités des patients.....	115
Tableau 12 : Paramètres cliniques chez les hommes et les femmes.....	118
Tableau 13 : Paramètres biologiques chez les femmes et les hommes.....	120
Tableau 14 : Comorbidités selon le sexe.	123
Tableau 15 : Paramètres cliniques chez les décédés et les survivant	127
Tableau 16 : Paramètres biologiques chez les décédés et les survivants.....	129
Tableau 17 : Fréquences des comorbidités des patients décédés et des survivants.....	131
Tableau 18 : Valeurs des d-dimères selon le sexe	132
Tableau 19 : Valeurs des d-dimères selon les tranches d'âge	133
Tableau 20 : Valeurs des d-dimères selon la vague.....	134

Tableau 21 : Valeurs des d-dimères chez les survivants et les décédées.....	136
--	-----

Introduction

Introduction

Le SARS-CoV-2 est un virus qui a émergé en décembre 2019 en Chine et qui a rapidement propagé pour entraîner une pandémie mondiale. Ce virus est responsable de graves infections respiratoires, de complications pulmonaires et de décès chez certains patients. Au fur et à mesure que la recherche progresse, de nouvelles informations émergent sur les manifestations cliniques et les marqueurs biologiques associés à cette maladie (OMS, 2020).

Parce que la COVID-19 est une nouvelle maladie qui fait toujours l'objet de recherches et d'études avec des nouveaux rapports et des nouvelles données cliniques, le profil épidémiologique a permis une description approximative des caractéristiques de santé des patients. Parmi ces marqueurs biologiques qui ont attiré l'attention dans le contexte de l'infection par le SARS-CoV-2 se trouve le D-dimère. Ce dernier est un produit de dégradation de la fibrine, qui est impliquée dans la coagulation du sang. Son niveau peut être mesuré dans le sang et il est souvent utilisé comme un indicateur de l'activation du système de coagulation (Tang et al., 2020).

Dans le cadre de ce travail, nous entamerons par une revue bibliographique approfondie basée sur la description du virus SARS-CoV-2 ainsi que l'infection qu'il provoque. Ensuite, nous examinerons la situation épidémiologique à l'échelle mondiale, continental ainsi qu'en Algérie. Et enfin nous examinerons la relation entre la COVID-19 et les troubles de coagulation.

Dans une deuxième partie, nous avons réalisé une étude descriptive, analytique et rétrospective en analysant les données cliniques et la variation des paramètres biologiques, chez des patients atteints de la COVID-19 et admis à l'établissement public hospitalier Mohamed Maddahi Ferdjioua. Cette étude permettra de mieux comprendre les profils des patients, les résultats des tests et la signification images médicales, ainsi que les tendances de la maladie dans cette région.

Synthèse bibliographique

Chapitre I :
Généralités sur les Coronavirus

I. Généralités sur les Coronavirus

I.1. Coronavirus

Les coronavirus (CoV) sont en effet une grande famille de virus qui peuvent provoquer un large éventail de maladies, principalement associées au système respiratoire. Les symptômes de l'infection peuvent varier du simple rhume à des affections respiratoires plus graves, telles que le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS). Ces dernières années, ces deux coronavirus ont été responsables d'épidémies sévères et ont suscité une préoccupation mondiale en matière de santé publique (Chhikara et al., 2020).

La famille des *Coronaviridae* se compose de deux sous-familles : *Coronavirinae* et *Torovirinae*. Les coronavirus, qui tirent leur nom de leur apparence en microscopie électronique avec des spicules formant une couronne autour de la particule virale (Fig. 1) (Weiss et Navas-Martin, 2005), font partie de la sous-famille *Coronavirinae*. Cette dernière se subdivise en quatre genres : *Alphacoronavirus*, *Bétacoronavirus*, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus*. Les membres du genre *Alphacoronavirus* incluent le coronavirus humain HCoV-229E et HCoVNL63, tandis que le genre *Bétacoronavirus* comprend le HCoV-OC43, le coronavirus humain du syndrome respiratoire aigu sévère SRAS-HCoV, le HCoV-HKU1 et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). Les virus des baleines et des oiseaux font partie du genre *Gammacoronavirus*, tandis que les virus isolés de porcs et d'oiseaux sont regroupés dans le genre *Deltacoronavirus*. Le SRAS-CoV-2, qui est responsable de la pandémie actuelle de COVID-19, appartient au genre *Bétacoronavirus*, aux côtés de deux autres virus hautement pathogènes : le SRAS-CoV et le MERS-CoV (Zhu et al., 2020).

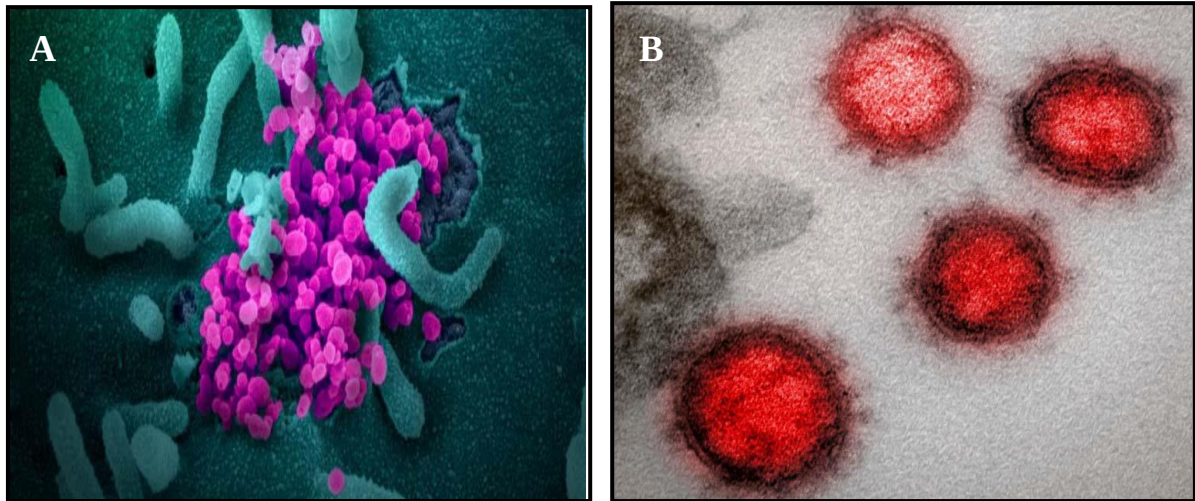


Figure 1 : A-SARS-CoV-2, représenté dans une image de microscope électronique à balayage B- SARS-CoV-2, représenté dans une image de microscope électronique (Bhupender et al., 2020).

Les coronavirus sont des virus enveloppés dont le génome est constitué d'un ARN de polarité positive d'environ 30 kilobases, ce qui en fait le plus gros génome parmi les virus à ARN. Les cadres de lecture ORF1a et ORF1b sont situés à la partie 5' du génome et codent 16 protéines non structurales (ns1 à ns16), tandis que les cadres de lecture codant les protéines structurales S (spike), E (enveloppe), M (membrane) et N (nucléocapside) se trouvent à la partie 3' du génome (Fig. 2) (Vabret et al., 2009).

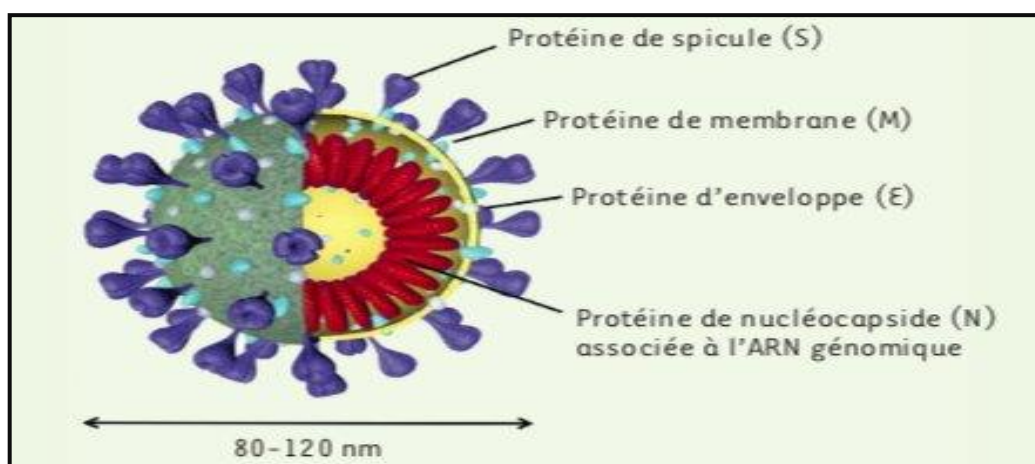


Figure 2 : Représentation schématique d'un coronavirus (Juckel et al., 2020).

I.1.1. Élément historique

En 1967, le genre des « coronavirus » a été créé pour regrouper des virus animaux connus depuis les années 1930, tels que le virus de la bronchite infectieuse (IBV), le virus de l'hépatite murine (MHV) et le virus de la gastro-entérite porcine (TGEV), ainsi que des virus nouvellement identifiés chez l'homme, tels que les souches B814, 229E, OC43, OC48 et 692. Cette classification a été établie sur la base de critères morphologiques **(Vabret et al., 2008)**.

Le terme "coronavirus" a été introduit dans la revue Nature en 1968, et depuis lors, la taxinomie virale a été révisée pour inclure l'ordre des Nidovirales, qui se compose de trois familles: Coronaviridae, Arteriviridae et Roniviridae. Bien que tous ces virus partagent une organisation génomique ARN et une stratégie de réplication similaires, ils diffèrent dans leur morphologie, leur structure de capsid et leur taille de génome. Les arterivirus ont un génome de 13 000 nucléotides tandis que les coronavirus ont un génome de 31 000 nucléotides. La famille des Coronaviridae est divisée en deux genres, les coronavirus et les torovirus. Parmi les Nidovirales, seul le genre coronavirus a été identifié chez l'homme **(Cavanagh, 1997)**.

Il existe trois groupes différents des coronavirus nommés 1, 2 et 3. Les coronavirus des groupes 1 et 2 infectent les mammifères (homme) et les coronavirus du groupe 3 forment un groupe de virus aviaires. Depuis 2003 le nombre d'espèces de coronavirus ont accru **(Gonzalez et al., 2003)**.

I.2. Coronavirus humains

Avant l'avènement des techniques de biologie moléculaire, les coronavirus impliqués dans les infections humaines étaient mal compris en raison des limitations des outils de diagnostic disponibles. Cependant, ces techniques ont permis de faciliter le diagnostic courant, révélant ainsi que les infections à coronavirus sont souvent responsables d'infections respiratoires, qui sont généralement bénignes **(Vabret et al., 2005)**.

Les infections respiratoires chez l'homme sont causées par quatre coronavirus humains (HCoV) endémiques: HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1. En plus de ceux-ci, trois nouveaux coronavirus zoonotiques sont apparus chez l'homme au cours des vingt dernières années: le Sars-CoV, le Mers-CoV et le Sars-CoV-2 (Tableau 1). Ces trois coronavirus sont responsables d'un syndrome respiratoire sévère **(Segondy, 2020)**.

Tableau 1 : Classification des coronavirus responsables d'infections humaines (Segondy, 2020).

Genres	Sous-genres	Espèces
Alphacoronavirus	Duvinacovirus	HCoV-229E
	Setracovirus	HCoV-NL63
Betacoronavirus	Embecovirus	HCoV-OC43
		HCoV-HKU1
	Merbecovirus	Mers-CoV
	Sarbecovirus	Sars-CoV-1
		Sars-CoV-2

Les virus du coronavirus, y compris les nouveaux virus qui affectent les humains, ont pour origine les animaux. Ces virus ont émergé à partir de chauves-souris ou de rongeurs, et ont été capables de se propager dangereusement à d'autres espèces, y compris les êtres humains (Tableau 2).

Tableau 2 : Hôtes naturels et intermédiaires des coronavirus émergents infectant l'homme (Corman et al., 2018).

Coronavirus humains	Hôtes naturels	Hôtes intermédiaires
Sars-CoV	Chauves-souris	Civette palmiste masquée
Mers-CoV	Chauves-souris	Dromadaire
Sars-CoV-2	Chauves-souris	Pangolin

I.2.1. SARS-CoV

I.2.1.1. Définition du SARS-CoV

Le Sars-CoV est un agent infectieux qui a causé une épidémie de pneumonie atypique, également connue sous le nom de Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS). Les symptômes initiaux incluent généralement une fièvre élevée et des symptômes respiratoires

légers, mais l'infection peut rapidement évoluer vers une pneumonie en quelques jours (Zhong et al., 2003).

Le Sars-CoV se propage principalement par les gouttelettes de sécrétions respiratoires lors de la toux qui accompagne la maladie. Le virus peut également être détecté dans les selles (Leung, et al., 2003), mais la transmission par voie oro-fécale ne semble pas jouer un rôle important. Les modèles épidémiologiques indiquent que le Sars-CoV n'est que modérément contagieux, avec un taux de reproduction (R_0) d'environ 2. La plupart des personnes infectées ne transmettent pas la maladie (Donnelly et al., 2003).

I.2.1.2. Elément historique

En 2002, les premiers cas du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), une épidémie d'atteinte respiratoire sévère, sont apparus dans la province de Guangdong en Chine. L'épidémie s'est rapidement propagée et est devenue une urgence de santé publique mondiale en 2003 (Segondy, 2020). Plus tard, l'épidémie a été identifiée à Hong Kong à partir d'un médecin qui avait été contaminé en Chine dans un hôtel. L'infection s'est rapidement propagée via les transports et les principaux foyers de propagation secondaire ont été Hong Kong, Hanoï, Singapour et Toronto (Lee et al., 2003).

Depuis mars 2003, un nouveau virus qui était morphologiquement et génétiquement similaire aux coronavirus a été identifié et a été nommé le Sars-CoV (Drosten, et al., 2003). Le virus Sars-CoV a infecté plus de 8 000 personnes dans 32 pays, principalement en Chine, Hong Kong et en France. Après juillet 2003, il n'y a plus eu de transmission du virus Sars-CoV et l'OMS a estimé que l'épidémie avait été endiguée (Leung, et al., 2003).

I.2.2. MERS-CoV

I.2.2.1. Définition MERS-CoV

Il s'agit d'un virus plus dangereux que le SARS-CoV de 2002 car il présente un taux de prévalence à 35 % chez l'être humain. Le MERS-CoV cible les voies respiratoires et peut entraîner de la fièvre et de la toux, ainsi que de graves pneumonies dans les cas les plus sévères. Les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque ou rénale, ainsi que les personnes immunodéprimées ou diabétiques, sont plus susceptibles de développer une forme grave de la maladie (Vabret A et al., 2009).

Des coronavirus très similaires génétiquement au MERS-CoV ont été découverts chez des chauves-souris, qui sont le réservoir du virus (Drexler et al., 2014). Les humains peuvent

contracter le virus en entrant en contact avec des dromadaires, qui sont des hôtes intermédiaires. On estime que la transmission de la chauve-souris aux dromadaires a eu lieu il y a plus de trente-cinq ans (**De Wit et al., 2016**). Dans la péninsule arabique, le virus est endémique chez les dromadaires et ceux-ci sont le plus souvent infectés sans présenter de symptômes. Le virus est peu transmissible d'homme à homme (R_0 inférieur à 1), les cas de transmission interhumaine étant principalement liés à des infections nosocomiales (**Segondy, 2020**).

I.2.2.2. Eléments historiques

En juin 2012, un patient en Arabie Saoudite est décédé de pneumonie et un nouveau coronavirus a été identifié chez lui, nommé Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (Mers-CoV) (**van Boheemen et al., 2012**). En avril de l'année précédente, un regroupement de cas de pneumonies sévères s'était produit en Jordanie et la responsabilité du Mers-CoV a été établie plus tard. En septembre de cette même année, un regroupement de trois cas est survenu au Royaume-Uni. Le virus a circulé dans la péninsule arabique, avec des cas importés dans plusieurs pays. En mai 2015, une épidémie hospitalière a commencé en Corée du Sud, affectant 16 hôpitaux et 186 patients, à partir d'un patient revenant du Moyen-Orient (**KCDCP, 2015**). De 2012 jusqu'en mars 2020, plus de 2 500 cas d'infection confirmée au niveau virologique par Mers-CoV ont été signalés à l'OMS, dont 866 décès (soit 34%) (**Segondy, 2020**).

I.2.3. SARS-CoV-2

I.2.3.1. Définition et nomenclature du SARS-CoV-2

I.2.3.1.1. Définition

Les virus SARS-CoV-2 appartient à la famille des beta-coronavirus et est une souche qui s'est transmise de l'animal à l'homme. Ils ont une préférence pour infecter les cellules qui expriment l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) à leur surface (**Letko et al., 2020**). Ces cellules sont principalement situées dans le tractus respiratoire, mais également dans le tube digestif, les reins et le cœur (**Zou et al., 2020**).

Le virus SARS –CoV- 2 peut causer une maladie infectieuse multi systémique appelée COVID-19, dont la gravité est liée à la santé des poumons. Les symptômes les plus courants sont de la fièvre, des signes d'infection de la gorge ou de la bouche et des signes de pneumonie. Les enfants sont généralement moins touchés par des formes graves de COVID-19, mais il existe des cas sévères. Environ 10% des enfants ne présentent aucun symptôme.

Les symptômes chez les enfants sont globalement similaires à ceux des adultes, mais les symptômes digestifs sont plus courants chez les enfants **(Cohen, 2020)**.

Il est admis que le SRAS-CoV-2 est un nouveau Beta-coronavirus qui infecte les humains. L'analyse phylogénétique de son génome indique qu'il est étroitement lié à deux coronavirus de type SRAS dérivés de chauves-souris, collectés en 2018 dans l'est de la Chine, avec une similitude d'environ 88%. Le SRAS-CoV-2 est génétiquement distinct du SRAS-CoV (avec une similitude d'environ 79%) et du MERS-CoV **(Wu et McGoogan, 2020)**. Des études utilisant les séquences génomiques de SRAS-CoV-2, RaTG13 et SRAS-CoV ont révélé que le virus est plus étroitement lié au Bat-CoV RaTG13, un coronavirus de chauve-souris détecté précédemment dans *Rhinolophus affinis* de la province du Yunnan, avec 96,2% d'identité globale de la séquence du génome. Les analyses n'ont détecté aucune preuve d'événements de recombinaison dans le génome du SRAS-CoV-2 avec d'autres virus provenant de chauves-souris tels que Bat-CoV RaTG13 et SRAS-CoV **(Li, 2016)**. En conséquence, ces résultats révèlent que les chauves-souris pourraient être l'hôte d'origine de ce virus **(Wu et McGoogan., 2020)**.

Néanmoins il a été découvert que les coronavirus du pangolin (PCoV) présentaient une similitude d'ARN avec le SARS-CoV-2 allant de 85,5 % à 92,4 %. Les PCoV ont été retrouvés dans des pangolins malais dans les provinces du Guangxi et du Guangdong en Chine. Les études ont montré que l'affinité de liaison du PCoV au récepteur ACE2 humain ainsi que son efficacité de pénétration sont comparables à celles du SARS-CoV-2, tandis que celles du RaTG13 sont plus faibles. Ces résultats révèlent que le pangolin pourrait être une origine plus probable que la chauve-souris pour le SARS-CoV-2 **(Zhang et al., 2021)**.

Les virus subissent des mutations naturelles au fil du temps, ce qui entraîne l'apparition de variants. Un variant est un sous-type de virus dont le matériel génétique diffère de celui de la souche de référence par une ou plusieurs mutations. Lorsque ces mutations entraînent des changements phénotypiques, il s'agit d'une nouvelle souche. Les variants du SARS-CoV-2 proviennent donc de la souche de référence (Wuhan-Hu-1) isolée en Chine en décembre 2019 **(Lauring et Hodcroft., 2021)**.

Les variantes du SARS-CoV-2 sont classées en trois types différents : Variant d'intérêt : potentiellement plus transmissible ou provoquant des symptômes plus graves ; Variant préoccupant : présentant des preuves de transmission accrue ou de symptômes plus graves ; Variant à haut risque : présentant des preuves de réduction de l'efficacité des mesures

préventives et médicales par rapport aux variantes précédents. Bien qu'il n'y ait actuellement aucun variant du SARS-CoV-2 considéré comme à haut risque, plusieurs variantes d'intérêt ou préoccupants ont été identifiés (CDC, 2020). Les caractéristiques de quelques variantes préoccupantes sont présentées dans le Tableau 3 en tant qu'exemples :

Tableau 3 : caractéristiques de quelques variantes préoccupantes du SARS-CoV-2 (CDC, 2020, Coutinho et al., 2021).

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

NR : non reporté ; VC : variants communs ; VP : variants préoccupants.

I.2.3.1.2. Nomenclature

Les coronavirus ont été ainsi nommés en raison des spicules en forme de couronne qui recouvrent leur surface en microscopie électronique. Le virus initialement appelé "coronavirus de Wuhan" ou "nouveau coronavirus 2019" (2019-nCoV) a été renommé officiellement SARS-CoV-2 le 11 février 2020 par le comité international de taxonomie des virus (ICTV), conformément aux directives générales en cas d'émergence épidémiologique. En français, l'acronyme SARS-CoV-2 est traduit par "coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère".

selon l'OMS, ou "coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2" selon l'Office québécois de la langue française (**Hoque et al., 2020**).

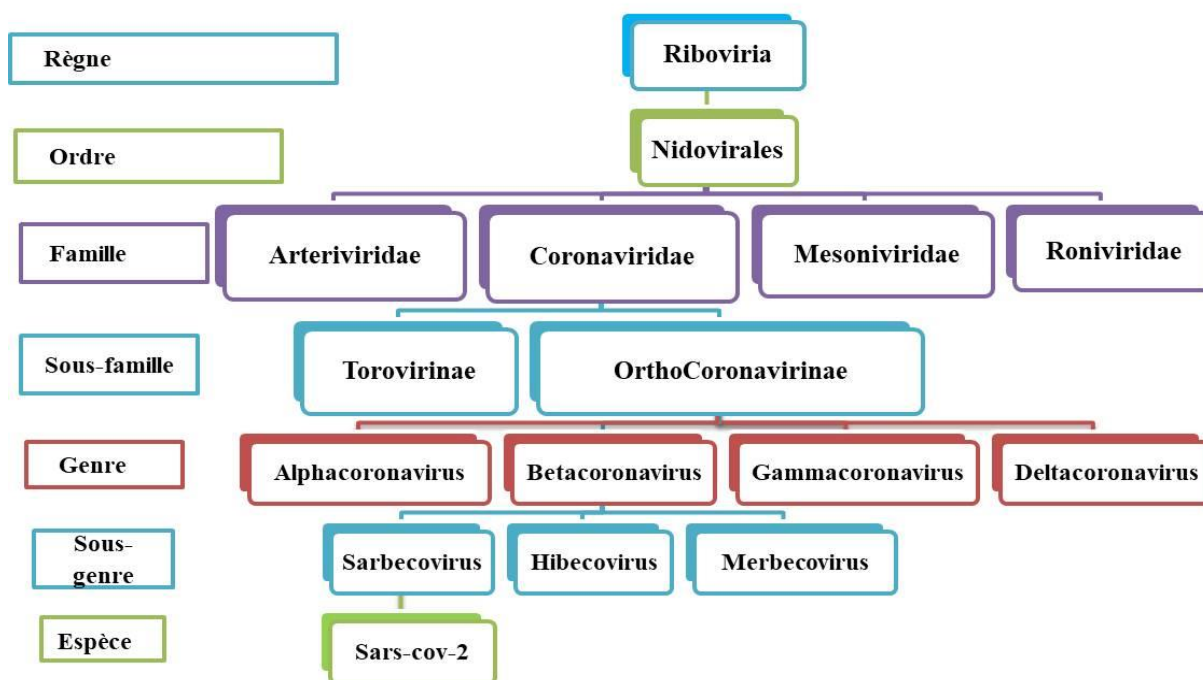
En parallèle, l'OMS a officiellement nommé la maladie causée par le virus "maladie à coronavirus 2019" (Covid-19), auparavant connue sous le nom informel de "pneumonie de Wuhan" (**Yuntao et al., 2020**).

I.2.3.2. Élément historique

À la fin de l'année 2019, une pandémie causée par un coronavirus identifié à Wuhan, en Chine, a entraîné un nombre considérable de décès. La maladie est causée par le virus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2). L'épidémie s'est rapidement propagée en dehors de la Chine pour toucher tous les pays du monde en quelques semaines. Neuf mois après le début de la pandémie, soit en septembre 2020, 30 millions de cas et 900 000 décès ont été signalés, touchant particulièrement l'Europe, les États-Unis, l'Amérique du Sud et le sous-continent indien. L'épidémie continue de se propager dans différentes régions du monde (**Zhou et al., 2020**).

I.2.3.3. Taxonomie et classification du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus qui possède un brin d'ARN simple et est classé dans la taxonomie selon le schéma suivant :



I.2.3.4. Structure du SARS-CoV-2

I.2.3.4.1. Structure du virion

Le SARS-CoV-2 est constitué d'un virion qui contient, de l'intérieur vers l'extérieur, un génome composé d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive qui peut être directement traduit en protéines, une capsid hélicoïdale composée de la protéine N, une matrice (membrane) constituée de la protéine M, et une enveloppe lipidique qui contient les glycoprotéines S (spike), E (petite protéine d'enveloppe) et HE (hémagglutinine-estérase) qui sont caractéristiques des *Betacoronavirus* (Fig. 3). La protéine S contient deux sous-unités, S1 et S2. Le domaine de liaison au récepteur (RBD) qui contient le motif de liaison au récepteur (RBM) se trouve dans la sous-unité S1. La sous-unité S2 contient le peptide de fusion. La protéine S stimule la production d'anticorps neutralisants chez les personnes infectées. Les RBD de SARS-CoV-2 et de SARS-CoV-1 sont similaires et interagissent avec le principal récepteur du virus, qui est l'ACE2. Cependant, le pourcentage d'homologie de séquence nucléotidique entre SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 n'est que d'environ 50% dans le RBM, tandis qu'il est d'environ 80% dans le reste du RBD (Wang et al., 2020).

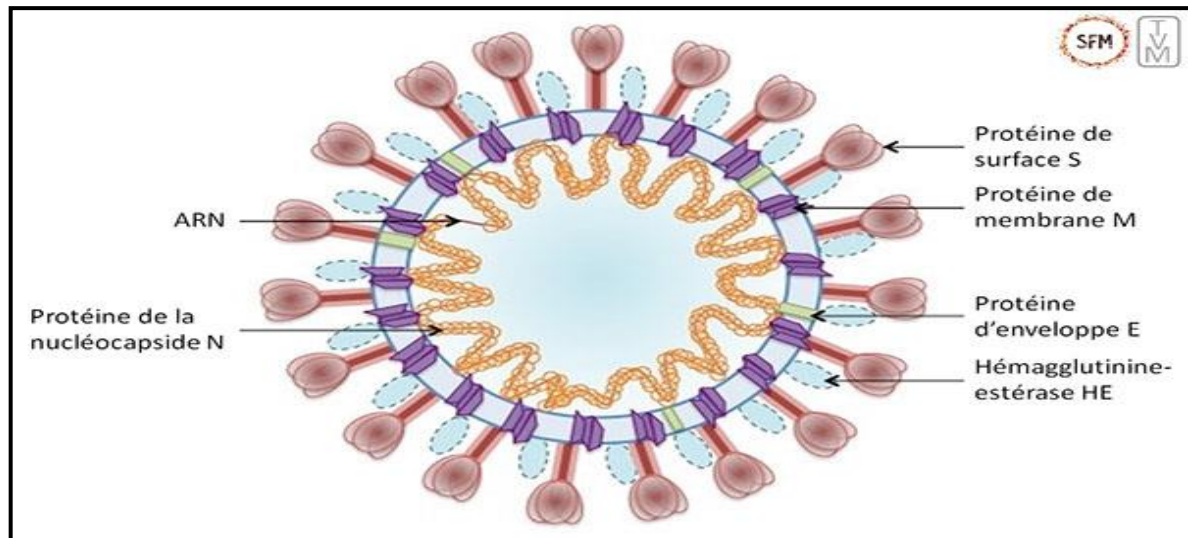


Figure 3 : Schéma représente la structure du virion de SARS-CoV-2 (Wang et al., 2020).

I.2.3.4.2. Structure du génome

Les coronavirus ont un génome constitué d'une molécule d'ARN simple brin de sens positif (+ ssARN) qui peut varier entre 27 et 32 kpb, ce qui en fait l'un des plus gros virus à ARN connus. Le génome du SARS-CoV-2 comprend environ 30 000 nucléotides organisés en gènes spécifiques codant pour des protéines structurales et non structurales (Nsps). La structure génomique des coronavirus contient au moins six cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux premiers ORF (ORF1a / b) se situent à l'extrémité 5' et représentent environ deux tiers de la longueur totale du génome. Ils codent pour une polyprotéine 1a, b (pp1a, pp1b). Les autres ORF situés à l'extrémité 3' codent pour au moins quatre protéines structurales : les protéines de pointe (S), d'enveloppe (E), de membrane (M) et de nucléocapside (N). Les protéines non structurales (Nsps), générées en tant que produits de clivage des polyprotéines virales à cadre de lecture ouvert 1ab (ORF1ab), facilitent la réplication et la transcription virales. De plus, cinq protéines accessoires sont codées par les gènes ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF8 et ORF10. Le SARS-CoV-2 infecte principalement l'épithélium respiratoire en pénétrant dans les cellules hôtes via le récepteur de l'enzyme ACE2 (Fig. 4) (Toyoshima et al., 2020, Alanagreh et al., 2020).

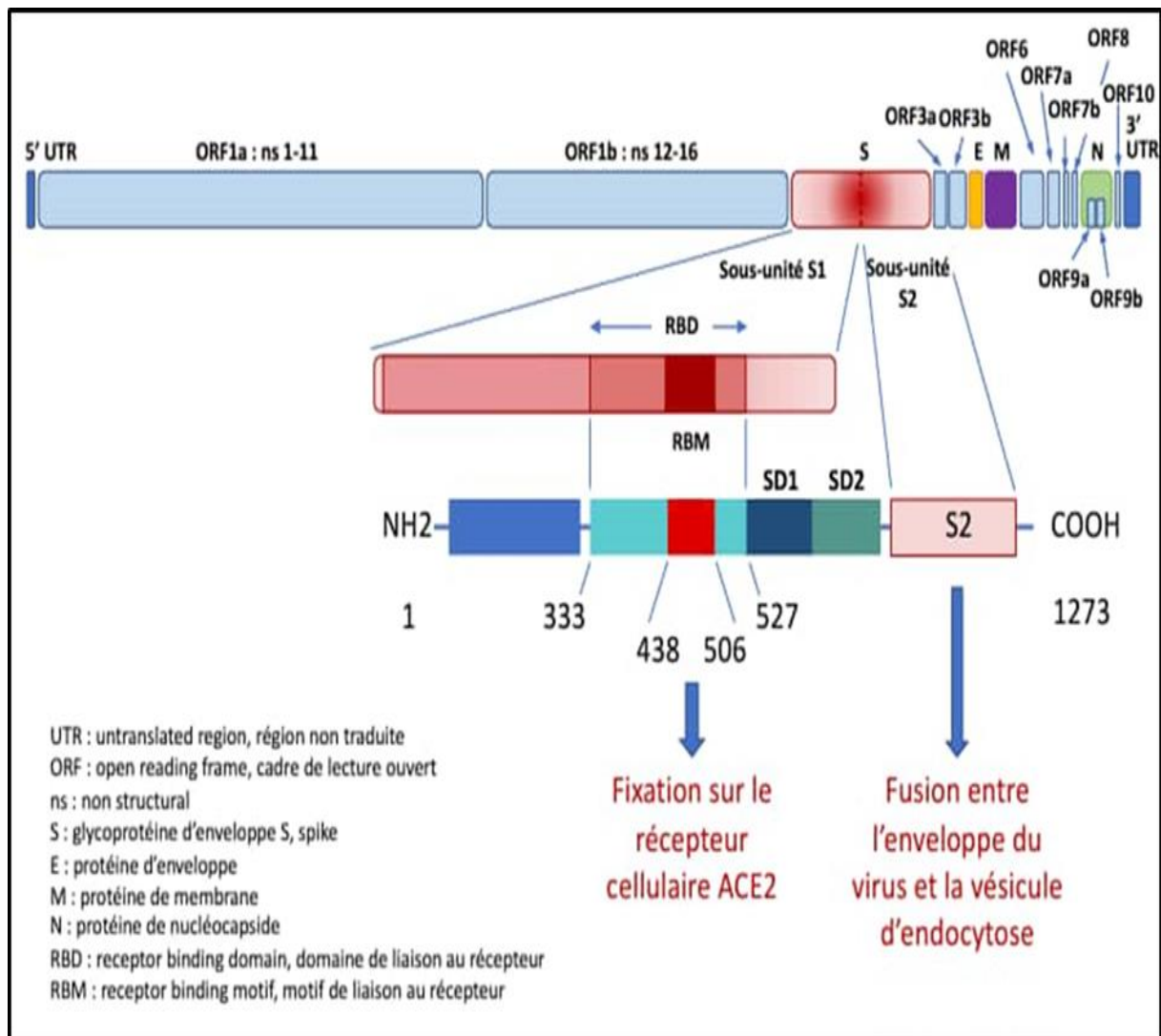


Figure 4 : Structure schématisée de l'ARN génomique du SARS-CoV-2 et de la protéine Spike (Khailany et al., 2020).

Le récepteur principal du virus SARS-CoV-2 est une enzyme appelée ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), qui est exprimée à la surface d'un gret nombre de cellules humaines. On peut notamment la trouver à la surface des cellules épithéliales de la trachée, des bronches et des alvéoles pulmonaires, ainsi que sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, les cellules épithéliales de l'intestin grêle, les cellules rénales et les neurones. La capacité du virus à utiliser ce récepteur pour infecter différentes cellules de l'organisme humain contribue à la diversité des symptômes observés chez les personnes infectées par le SARS-CoV-2 (Wu et al., 2020).

I.2.3.5. Cycle virale du SARS-COV-2

Le processus de multiplication de Sars-CoV-2 à l'intérieur d'une cellule implique plusieurs étapes : l'attachement, la pénétration, la décapsidation, suivies par la synthèse de

macromolécules telles que les acides nucléiques et les protéines. Ces synthèses permettent l'assemblage des nucléocapsides, qui sont ensuite enveloppés et libérés sous forme de virions infectieux, ce qui conduit à la destruction de la cellule infectée. Ce cycle lytique ne se produit que dans les cellules respiratoires qui ont été infectées par le virus (**Bonny et al., 2020**).

I.2.3.5.1. Fixation et pénétration du SARS-CoV-2 dans les cellules

Pour pénétrer dans la cellule hôte, le virus SARS-CoV-2 utilise la protéine S qui se lie au récepteur cellulaire ACE2. Ce dernier est une métalloprotéine dont la fonction principale est de dégrader l'angiotensine II en angiotensine 1-7 (**Zhou et al., 2020 ; Wang et al., 2020**). La liaison de la sous-unité S1 à ACE2 a été largement étudiée chez le virus SARS-CoV-1. Cette liaison provoque une modification conformationnelle de la protéine S, exposant la sous-unité S2, permettant ainsi l'endocytose et la fusion membranaire. Cette fusion entraîne la formation d'un pore par lequel la nucléocapside contenant le génome viral est injectée dans le cytoplasme de la cellule hôte (**Wilde et al., 2018 ; Wit et al., 2016**).

Pour que les virus du coronavirus puissent infecter les cellules hôtes, une étape clé est l'activation de la protéine spéculaire virale (S). Cette protéine est coupée en deux au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, ce qui est réalisé par une enzyme appelée TMPRSS2 (protéase transmembranaire à sérine 2) (**Hoffmann et al., 2020**), qui se trouve à la surface de la cellule hôte. Cette étape permet d'exposer une partie de la séquence polypeptidique de S, appelée « peptide de fusion », qui s'insère dans la membrane cellulaire pour garantir la réussite de l'infection. La protéine S se lie spécifiquement au récepteur RBD (domaine de liaison au récepteur) contenu dans le domaine S1 de la protéine, ce qui permet la délivrance du génome du virus, en particulier le motif de liaison au récepteur RBM (motif de liaison au récepteur). Ce processus aboutit à un rapprochement entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire, toutes deux formées par une bicouche lipidique, qui fusionneront finalement.

Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine (**Coutard B et al. 2020**) permet une coupure précoce des sous-unités S1/S2 lors de la biosynthèse virale (**Walls et al. 2020**), ce qui peut augmenter le potentiel infectieux du virus (**Wolfel et al. 2020**). La reconnaissance spécifique entre le virus et l'hôte (ou tropisme) dépend en grande partie de la présence du récepteur viral, qui détermine la cellule, le tissu ou même l'espèce animale dans laquelle le virus peut se multiplier.

Il est intéressant de noter que, en plus d'ACE2, le SRAS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules qui n'expriment pas ACE2, comme cela a été démontré in vitro sur des lymphocytes T (**Wang et al., 2020**). Cependant, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) reste la protéine moléculaire principale responsable de l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules hôtes humaines (**Hoffmann et al., 2020**). L'ACE2 est largement exprimée dans divers organes tels que les poumons, les reins, le cœur et les tissus endothéliaux.

En plus de la liaison à ACE2, il a été démontré que cette protéine joue également un rôle dans l'internalisation des virus, tels que le coronavirus du SARS, par un processus médié par la clathrine (**Kuba et al., 2010**). Des études récentes ont également montré que l'ACE2 interagit avec la protéase transmembranaire, la sérine 2 (TMPRSS2), qui est responsable de l'activation de la protéine S du SARS-CoV-2, de la même manière que pour le coronavirus du SARS (**Fehr et al., 2015; Hoffmann et al., 2020**).

Le virus peut également pénétrer dans la cellule par un processus appelé "endocytose". La protéine S du virus interagit avec l'enzyme ACE2 de la surface cellulaire, ce qui entraîne une invagination de la membrane plasmique et l'englobement du virus dans un "endosome". Dans ce compartiment, une protéase activée par l'acidité déclenche la fusion entre la membrane de l'endosome et la membrane virale. Lorsque l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme de la cellule hôte, la traduction virale a lieu en utilisant la machinerie cellulaire de l'hôte (**Hoffmann et al., 2020; Baek et al., 2020**) (Fig. 5).

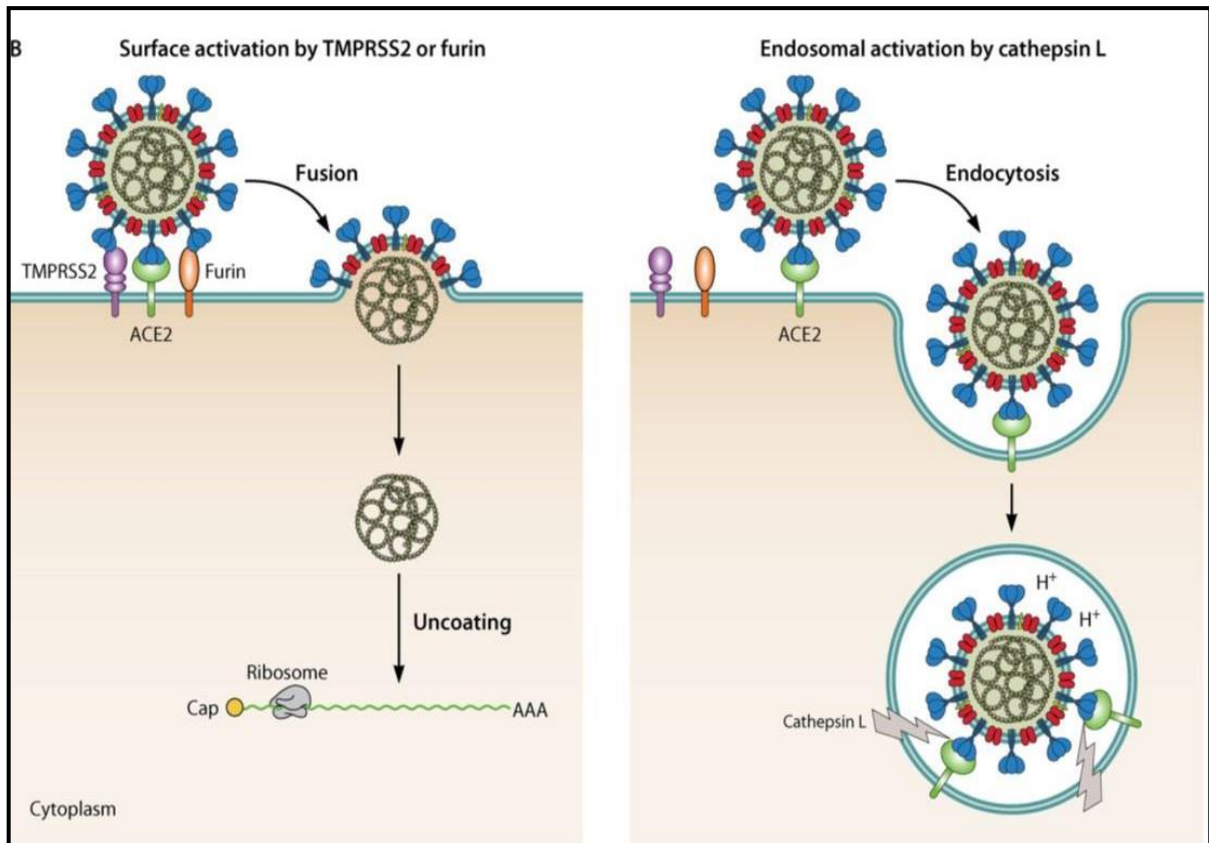


Figure 5 : Représentation de l'entrée virale des SARS-CoV-2 (Yu-An Kung et al., 2022).

I.2.3.5.2. Cycle de réplication virale

Le cycle de réplication des coronavirus est bien connu. Après la fusion de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, le gène de la réplicase est traduit en polyprotéines, qui sont ensuite clivées pour former les protéines structurales et de multiplication virale. Les ORF1a et ORF1ab sont traduits en deux polyprotéines, pp1a (qui code les protéines nsp1 à nsp11) et pp1ab (qui code les protéines nsp1 à nsp16), qui sont clivées par des protéases issues de l'ORF1a. Parmi ces protéines figurent deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendante, qui s'assemblent en un gret complexe de transcription et de réplication (**Wilde et al., 2018**). Ce complexe permet d'une part la réplication de l'ARN viral et d'autre part, la production de protéines de structure des nouveaux virions par la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques. Finalement, les brins d'ARN synthétisés se combinent avec la protéine N pour former la nucléocapside, et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales. Ce processus génère le complexe ARN réplicase-transcriptase,

qui permet les étapes de réplication successives de l'ARN génomique (Wit et al., 2016)(Fig. 6).

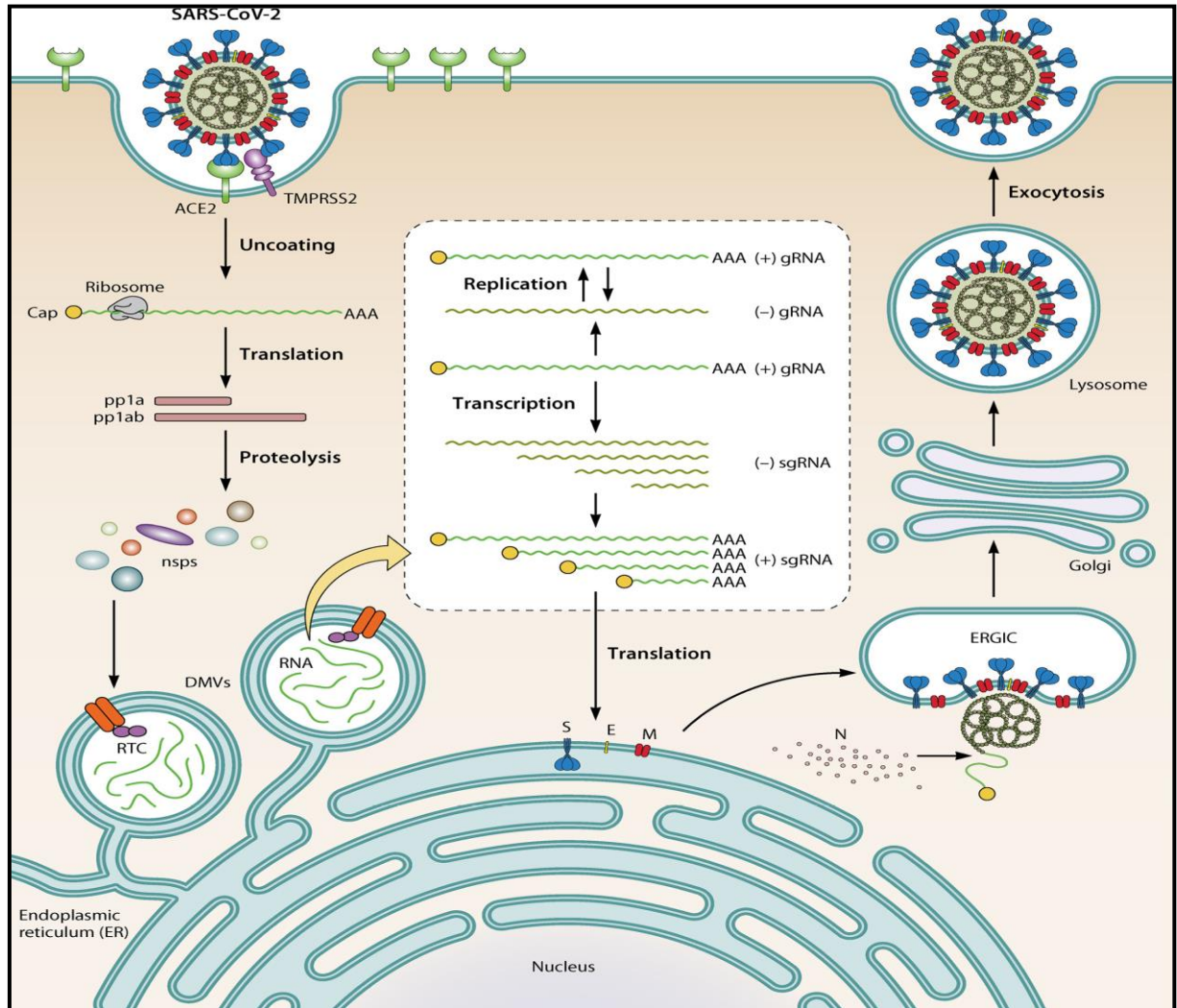


Figure 6 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 (Yu-An Kung et al., 2022).

I.2.3.6. Caractéristiques épidémiologiques

I.2.3.6.1. Voies de transmission

Selon les premières hypothèses, le virus SARS-CoV-2 aurait été transmis de l'animal à l'homme, étant donné que la plupart des personnes touchées avaient visité un marché de fruits de mer. Cependant, cette théorie a rapidement été écartée, et il est désormais admis que la principale voie de transmission est interhumaine (Lescure et al., 2020). Le virus peut entrer dans le corps par les yeux, le nez ou la bouche en cas de contact avec des mains contaminées, ou par inhalation de gouttelettes/sécrétions provenant d'une personne malade, ou encore par contact avec des surfaces infectées (Fig. 7). Bien que la transmission verticale n'ait pas encore

été confirmée, des cas de transmission postnatale ont été signalés (**Chen et al., 2020 ; Tephane et Sarah, 2020**). Bien que la contamination sanguine ou oro-fécale ait été évoquée, elle n'a pas été prouvée (**Chen et al., 2020 ; Wang et al., 2020**).

Une étude menée dans un hôpital en Chine a montré que près de 30 % du personnel médical et plus de 12 % des agents de sécurité ont été infectés par le Covid-19 en milieu hospitalier (**Li et al., 2020**). Il a également été suggéré que la contamination par la muqueuse oculaire pourrait être possible (**Wu et al., 2020**).

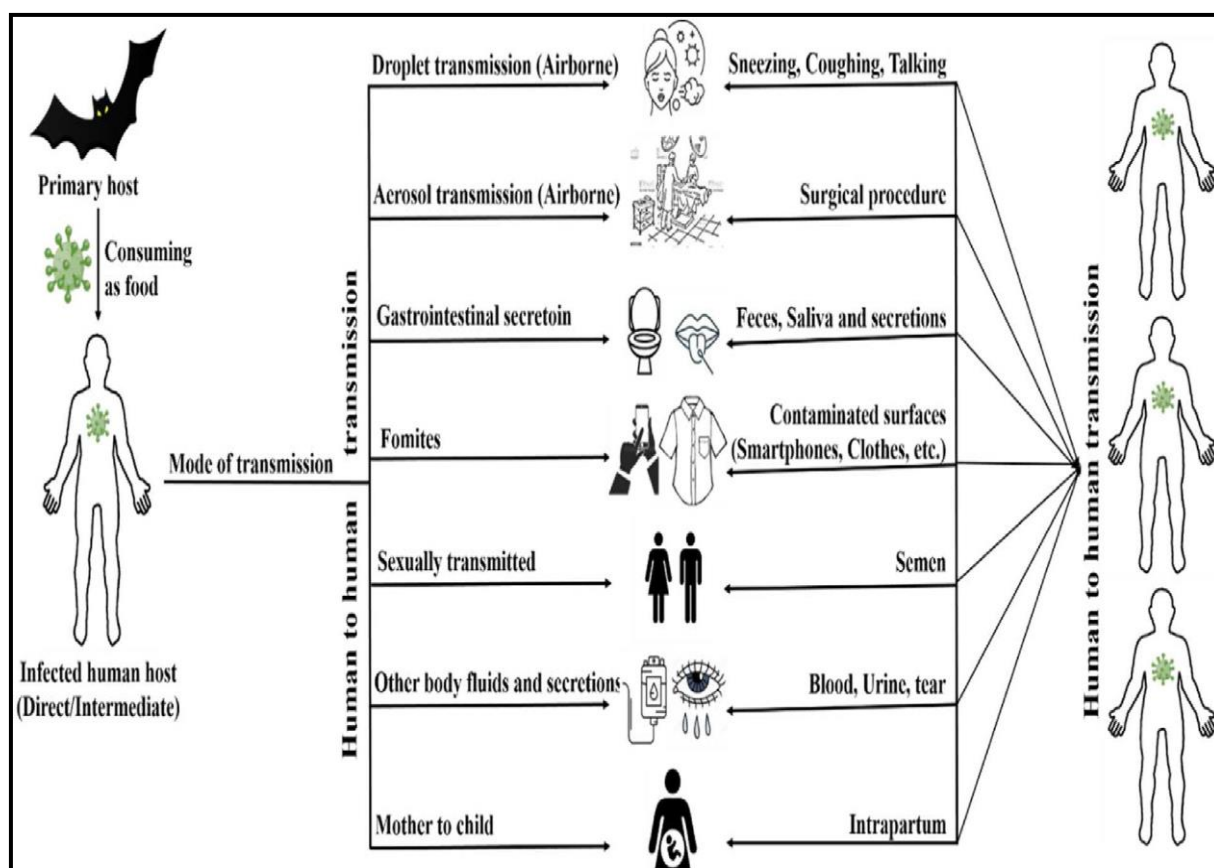


Figure 7 : Voies de transmissions potentielles du SRAS-CoV-2 (Solankiet al., 2023).

I.2.3.6.1.1. Transmission aérienne

La transmission aérienne est le fait de contracter une infection par des particules expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle. Les virus respiratoires peuvent être transmis par des grosses gouttelettes qui ne se propagent que sur de courtes distances, ainsi que par des petites gouttelettes (aérosols) de moins de 5 μm de diamètre. Ces dernières peuvent rester infectieuses à plus d'un mètre et survivre en suspension pendant plusieurs

heures .Les grosses gouttelettes peuvent se déposer sur les surfaces environnantes et y survivre de quelques heures à quelques jours, ce qui peut entraîner une transmission indirecte par contact avec une surface contaminée. La viabilité du virus varie en fonction des conditions environnementales telles que la température, l'humidité et le type de surface (**Tang et al., 2020**).

I.2.3.6.1.2. Transmission oro-fécale

Des chercheurs ont identifié la présence du récepteur cellulaire ACE2 dans les cellules d'épithélium gastrique, duodéal et rectal, ce qui suggère que le virus SARS-CoV-2 peut causer une infection gastro-intestinale²⁶. De plus, la détection d'ARN viral ou de virus infectieux vivant dans les selles et les matières fécales des patients infectés suggère que la transmission oro-fécale est une voie possible de transmission (**Doorn et al., 2020**).

I.2.3.6.1.3. Transmission oculaire

L'œil pourrait potentiellement servir de voie d'entrée pour le SARS-CoV-2 car des études ont montré que le récepteur ACE2 et l'enzyme TMPRSS, qui sont utilisés par le virus pour infecter les cellules, sont exprimés dans plusieurs parties de l'œil, y compris la conjonctive, le limbe et la cornée. En outre, l'ARN viral a été détecté dans les sécrétions oculaires de patients atteints de COVID-19 (**Zhou et al., 2020 ; Grajewski et al., 2020**) , ce qui suggère que la surface oculaire est une voie de transmission possible pour le virus. Des preuves ont également montré que la protection oculaire peut réduire le risque d'infection.

I.2.3.6.1.4. Transmission mère enfant

De plus en plus de questions se posent quant à la possibilité de propagation verticale du SARS-CoV-2, avec plusieurs études suggérant une transmission possible de l'infection de la mère à l'enfant pendant la grossesse (**Deniz et Tezer., 2020**). Cependant, il n'existe pas encore de preuves directes de la présence du virus chez les fœtus (**Yang et Liu., 2020**). Si cette méthode de transmission est confirmée par des études futures, les taux de transmission restent relativement faibles, en particulier pendant le troisième trimestre de la grossesse (**Huntley et al., 2020 ; Kotlyar et al., 2021**).

I.2.3.6.1.5. Autres modes de transmissions

On a également détecté la présence d'ARN du SARS-CoV-2 dans d'autres échantillons biologiques tels que l'urine, le sang et le sperme, mais jusqu'à présent, il n'a pas été prouvé que l'infection pouvait se transmettre par ces voies (**Bonny et al., 2020**).

I.2.3.7. Période d'incubation

La période d'incubation est définie comme la période entre l'exposition à un agent infectieux et l'apparition des symptômes de la maladie (**Alene et al., 2021**). Selon l'Organisation mondiale de la santé et les Centers for Disease Control et Prevention aux États-Unis, la période d'incubation du SARS-CoV-2 varie de 2 à 14 jours, avec une durée moyenne estimée à 5,68 jours (**Khalili et al., 2020**).

I.2.3.8. Période de contagiosité

Il est tout aussi important de comprendre qu'une personne infectée peut transmettre le virus que de comprendre comment il se propage. Des chercheurs ont étudié la durée de l'excrétion de l'ARN viral du SARS-CoV-2 et l'isolement du virus viable pour déterminer à quel moment le virus est le plus transmissible. Ils ont découvert que l'ARN du SARS-CoV-2 peut être détecté chez les personnes de 1 à 3 jours avant l'apparition des symptômes. La charge virale la plus élevée, mesurée par RT-PCR, est observée autour du jour où les symptômes apparaissent, suivie d'une diminution progressive au fil du temps (Fig. 8). Les patients atteints d'une forme grave de COVID-19 semblent avoir une durée de positivité de la RT-PCR plus longue que les personnes asymptomatiques ou atteintes d'une forme légère (**Plaçais et Richier, 2020**).

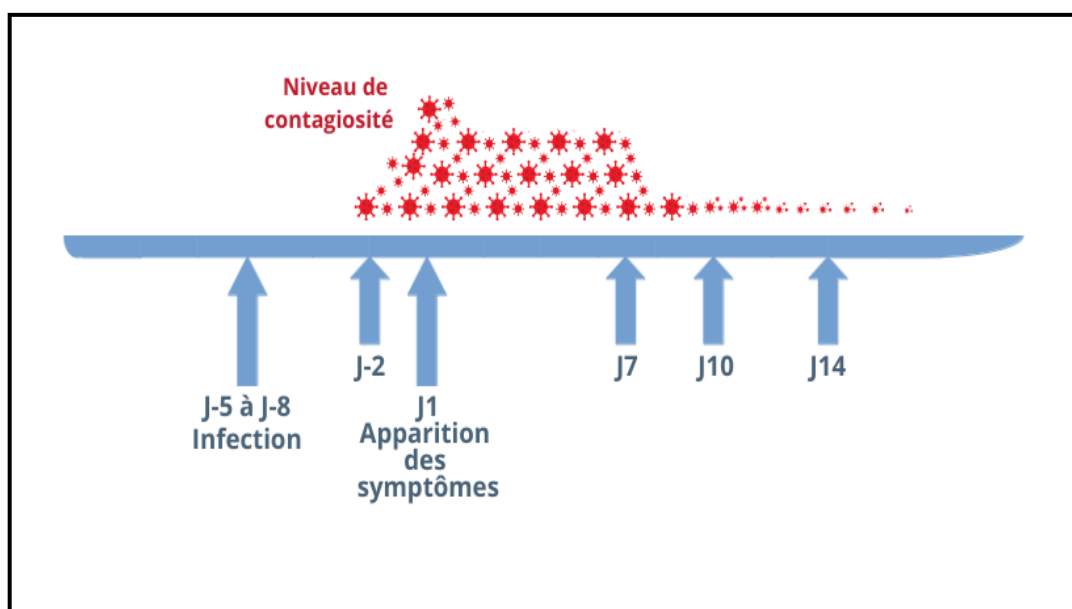


Figure 8 : Période de contagiosité de l'infection au SARS-CoV-2(inserm.fr).

I.2.3.9. Taux de reproduction R_0

Le taux de reproduction de base (R_0) est une mesure du nombre moyen de nouveaux cas qui résultent d'une personne infectée dans une population sans immunité. Cela permet d'évaluer le niveau de transmission du virus dans une population. Selon des estimations, le taux de reproduction de base du SARS-CoV-2 est de 3,32. Étant donné la très grande contagiosité du SARS-CoV-2 parmi les populations sensibles, l'estimation de la R_0 est essentielle pour la mise en place de mesures préventives efficaces (Alimohamadi et al., 2020).

I.2.3.10. Durée de vie du SARS-CoV-2

D'après l'équipe de l'OMS, les informations disponibles indiquant que la survie du virus COVID-19 varie en fonction de la surface sur laquelle il se trouve (Tableau 4).

Tableau 4 : Durée de vie du SARS CoV-2 (Mustapha et al., 2020).

Surface	Demi-vie du SARS-CoV-2
Aérosols	3 heures
Cuivre	4 heures
Carton	24 heures
Plastique	2 à 3 jours
Acier inoxydable	2 à 3 jours
Bois	4 jours
Métal	5 jours
Papier	5 jours

Chapitre II :
Infections liées au coronavirus

II. Infections liées au coronavirus

II.1. Pathologies liées aux coronavirus humains

Les HCoV sont principalement étudiés en relation avec les infections respiratoires, mais leur implication dans les pathologies digestives et neurologiques chez l'homme est controversée. Les HCoV peuvent être détectés dans les selles et ont été impliqués dans les entérocolites nécrosantes chez les nourrissons ainsi que dans les diarrhées aiguës et chronique 87 88. Il est important de noter que certains coronavirus animaux sont responsables de pathologies entériques graves, notamment chez les nouveau-nés. Les HCoV sont également considérés comme des agents potentiellement responsables de pathologies démyélinisantes, y compris de la sclérose en plaques. Des études ont montré que les HCoV peuvent pénétrer dans le système nerveux central et persister dans le tissu cérébral (**Arbour et al., 2000**). Il convient de rappeler que la sclérose en plaques (SEP) est associée à l'encéphalomyélite induite par l'infection expérimentale de souris par certaines souches neurotropes de coronavirus murins (MHV).

Les infections respiratoires sont principalement causées par les HCoV, mais leur responsabilité n'est pas toujours prouvée par le postulat de Koch, qui établit les critères pour qu'un virus soit considéré comme la cause d'une maladie. Cependant, des preuves directes ou indirectes ont été apportées pour les coronavirus classiques et les infections respiratoires hautes, pour HCoV-HKU1 et les infections respiratoires basses, ainsi que pour le SARS-CoV (**Woo et al., 2005 ; Bradburne et al.**). Des études récentes ont montré que les patients infectés par un HCoV peuvent présenter des infections respiratoires hautes telles que la rhinite, la laryngite et l'otite, ainsi que des infections respiratoires basses telles que la bronchite, la bronchiolite et la pneumonie. Des études ont révélé certaines particularités dans les infections causées par les différents HCoV. Par exemple, une association plus fréquente de l'infection par HCoV-NL63 avec la laryngite a été signalée (**van der Hoek et al., 2005**). Cependant, la gravité des infections à HCoV dépend principalement de l'état de santé du patient. Dans la population générale, les infections à HCoV ont tendance à être bénignes et ne présentent pas de différences cliniques significatives par rapport aux infections causées par d'autres virus respiratoires. En revanche, chez les patients hospitalisés, environ un tiers des enfants infectés par HCoV ont des antécédents d'atopie, d'asthme, d'immunodépression ou de malformations congénitales, ce qui peut augmenter le risque de complications (**Esposito et al., 2006 ; Gerna et al., 2006 ; Vabret et al., 2007**).

Il y a encore des incertitudes concernant la classification exacte de l'infection causée par HCoV-HKU1. En effet, il n'y a pas d'association établie avec la survenue de signes de bronchiolite chez les enfants, mais il y a des signalements de symptômes neurologiques tels que des convulsions. De plus, des études ont détecté la présence du virus dans les voies respiratoires et les selles de patients asymptomatiques immunodéprimés, suggérant une possible infection persistante (**Gerna et al., 2007 ; Lau et al., 2006**).

Le SARS-CoV est considéré comme le coronavirus humain le plus pathogène. Lors de cette infection, une période d'incubation silencieuse de deux à dix jours est suivie par l'apparition d'un syndrome pseudogrippal banal qui se caractérise par de la fièvre, des signes généraux tels que des frissons, des courbatures, de l'asthénie et de l'anorexie. Quatre à six jours après le début de l'infection, les signes respiratoires (toux, dyspnée) apparaissent souvent accompagnés de symptômes pharyngés. Les symptômes digestifs sont présents chez environ 30% des patients (avec un pourcentage variable selon les séries publiées) et peuvent inclure des diarrhées, des vomissements et des douleurs abdominales. L'examen clinique et la radiographie pulmonaire montrent une pneumopathie, qui peut être soit focale soit diffuse. Environ un patient sur cinq atteint de SRAS présente une évolution défavorable avec l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire grave nécessitant une ventilation assistée. Cette aggravation des symptômes se produit malgré la mise en place d'une réponse immunitaire, ce qui suggère un mécanisme immunopathologique. Les patients atteints de SRAS ont été traités avec divers protocoles, y compris la ribavirine et les corticoïdes. Le pronostic peut aller de la mort par défaillance multiviscérale à la guérison. Chez certains patients, des signes de fibrose pulmonaire séquellaires visibles au scanner ont été décrits plusieurs mois après l'évolution. Il est également important de noter que des cas peu symptomatiques d'infection par le SARS-CoV ont été rapportés (**Lee et al., 2003 ; Peiris et al., 2003**).

II.2. Pathologie liée au SARS-CoV-2 : COVID-19

II.2.1. Définition du COVID-19

Le COVID-19, également connu sous le nom de SARS-CoV-2, est une maladie infectieuse affecte les voies respiratoires, causée par un virus. Ce virus a été détecté pour la première fois à Wuhan, en Chine en décembre 2019 et s'est rapidement propagé dans le monde entier, atteignant le statut de épidémie en mars 2020. Le virus se propage principalement par des gouttelettes respiratoires, mais il peut également se transmettre par

contact étroit avec une personne infectée ou avec des surfaces contaminées. Il est important de noter que les personnes infectées peuvent être contagieuses même si elles ne présentent aucun symptôme. Bien qu'il n'existe pas de traitement spécifique pour le COVID-19, les soins de soutien peuvent aider à soulager les symptômes chez les patients atteints de la maladie (OMS, CDC).

II.2.2. Physiopathologie du COVID-19

Les mécanismes clés qui pourraient contribuer à la physiopathologie des lésions multi-organes associées à l'infection par le SRAS-CoV-2 sont la résistance virale directe, les dommages aux cellules endothéliales et la thrombo-inflammation, la perturbation de la réponse immunitaire et la dysrégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS). Cependant, il n'est pas encore clair quelle est l'importance relative de chacun de ces mécanismes dans la physiopathologie du COVID-19 (Fig. 9) (Yuefei et al., 2020).

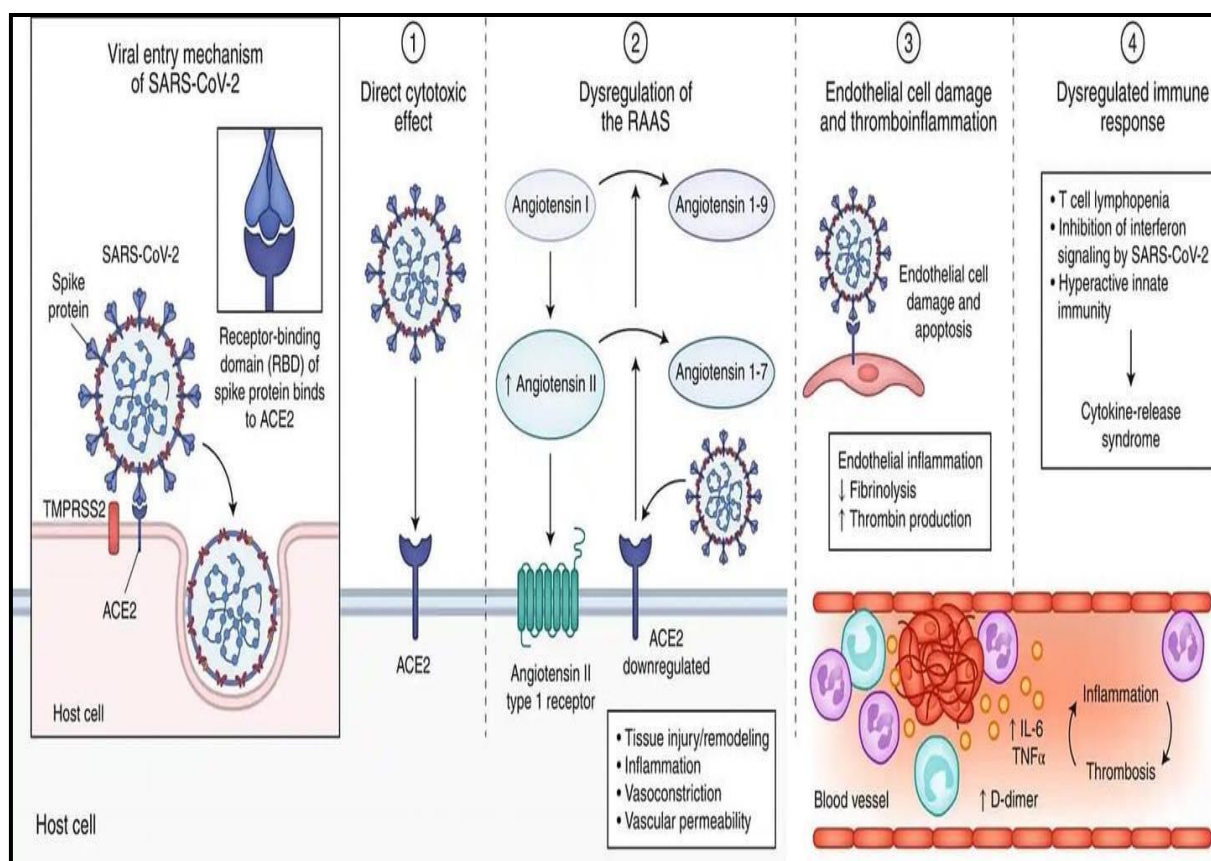


Figure 9 : Mécanismes physiopathologiques du SARS-COV-2 (Aakritiet al., 2020).

II.2.2.1. Toxicité virale directe

Le SRAS-CoV-2 a une affinité particulière pour les voies respiratoires, car il se trouve fortement à l'ACE2, son récepteur d'entrée, qui est largement exprimé dans divers types de cellules épithéliales des voies respiratoires, y compris les cellules épithéliales alvéolaires de type II dans le parenchyme pulmonaire. Au stade avancé de la maladie, une réplication virale peut se produire dans les voies respiratoires inférieures, conduisant à une pneumonie et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dans les cas graves. Des études histopathologies ont rapporté que le SRAS-CoV-2 peut également se propager au-delà des voies respiratoires, affectant différents organes tels que les reins, le cœur, le système nerveux, le pharynx et le tractus gastro-intestinal. Toutefois, le mécanisme précis de cette propagation virale extra-pulmonaire reste à élucider, qu'il soit hématogène ou non (**Prasad et al., 2020 ; Hu et al., 2020**).

II.2.2.2. Dommages aux cellules endothéliales et thrombo-inflammation

L'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules endothéliales via l'ACE2 peut causer des dommages aux cellules et induire une inflammation, conduisant à un état d'hypercoagulabilité. Des lésions endothéliales infectieuses ont été observées dans plusieurs tissus vasculaires, y compris les poumons, les reins, le cœur, l'intestin grêle et le foie chez les patients atteints de COVID-19, et ces lésions peuvent déclencher une production excessive de thrombine, inhiber la fibrinolyse et activer les voies du complément, entraînant une thrombo-inflammation, des dépôts de microthrombus et un dysfonctionnement microvasculaire. L'hypercoagulabilité et le syndrome inflammatoire associés au SRAS-CoV-2 peuvent souvent conduire à une coagulopathie de consommation, comme la CIVD, ce qui aggrave le pronostic des patients. Les niveaux élevés de facteur Von Willebrand sont également fréquemment observés chez les patients atteints de COVID-19 (**Ning Tang et al., 2020**).

II.2.2.3. Réponse immunitaire à SARS-CoV-2

Lorsque le virus pénètre dans la cellule hôte, cela déclenche une réponse immunitaire qui commence par l'immunité innée, qui est assurée par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) telles que les macrophages et les cellules dendritiques. Ces CPA possèdent des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) qui leur permettent de reconnaître les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP). Lorsque les PRR et les PAMP interagissent, cela active une cascade de signalisation qui entraîne la production de cellules effectrices du système immunitaire. Cependant, si une quantité excessive de cytokines

proinflammatoires (telles que l'IFN- α , l'IFN- γ , l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18, l'IL-33, le TNF- α , le TGF β et les chemokines) est libérée par les cellules effectrices du système immunitaire, cela peut causer une hyper-inflammation, qui est responsable du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (**Li et al., 2020 ; Chen et al., 2010**).

En outre, les cytokines activent les CPA, qui présentent ensuite l'antigène du SARS-CoV-2 aux lymphocytes. Cela permet aux lymphocytes de reconnaître et de détruire le virus. Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8++) éliminent les cellules infectées, tandis que les lymphocytes T (CD4) stimulent la réponse humorale en activant les lymphocytes B pour produire des anticorps spécifiques capables d'arrêter la propagation du virus (**Rabi et al., 2020 ; Li et al., 2020**).

Lorsqu'une personne est infectée par le SARS-CoV-2, cela entraîne la production de deux types d'immunoglobulines : des IgM spécifiques qui durent environ 12 semaines, et des IgG qui ont une durée de vie plus longue. De plus, l'exposition au virus stimule la synthèse de cellules mémoires CD4 et CD8 qui peuvent persister jusqu'à 4 ans (**Fan et al., 2009**).

II.2.2.4. Dysrégulation du RAAS

Le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (RAAS) est une cascade de peptides régulateurs qui jouent un rôle important dans des processus physiologiques clés du corps, tels que l'équilibre hydro-électrolytique, la régulation de la pression artérielle, la perméabilité vasculaire et la croissance tissulaire. L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), une amino-peptidase liée à la membrane, est devenue un puissant contre-régulateur de la voie RAAS. L'ACE2 clive l'angiotensine I en angiotensine 1-9 inactive et clive l'angiotensine II en angiotensine 1-7, qui possède des propriétés vasodilatatrices, antiprolifératives et antifibrosantes (**Bitker et Burrell., 2019**). Bien que la physiopathologie du SRAS-CoV-2 ne se limite pas exclusivement aux voies liées à l'ACE2, ces résultats peuvent avoir des implications sur les manifestations cliniques extra-respiratoires du COVID-19 (**Bonny et al., 2020**) (Fig. 10).

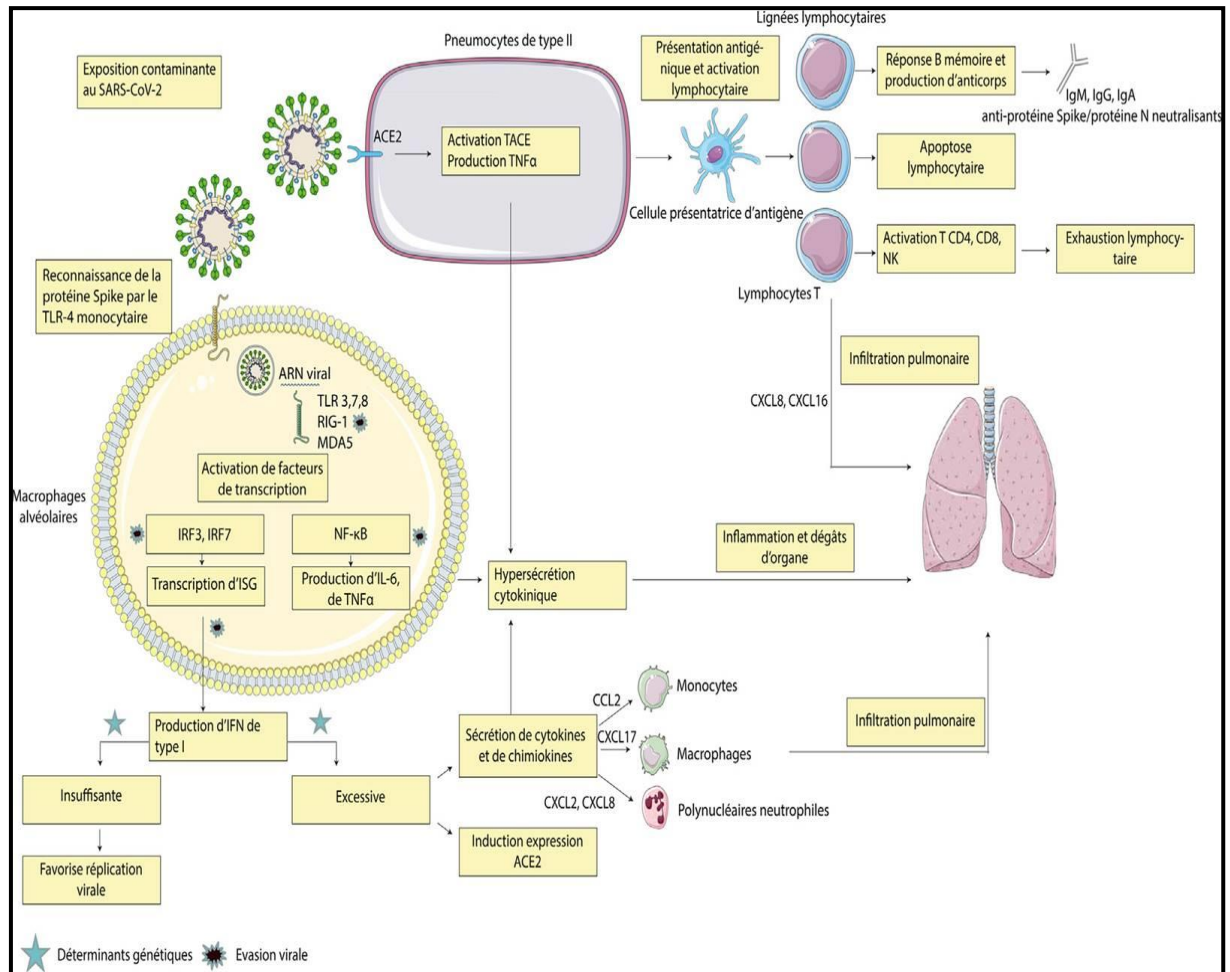
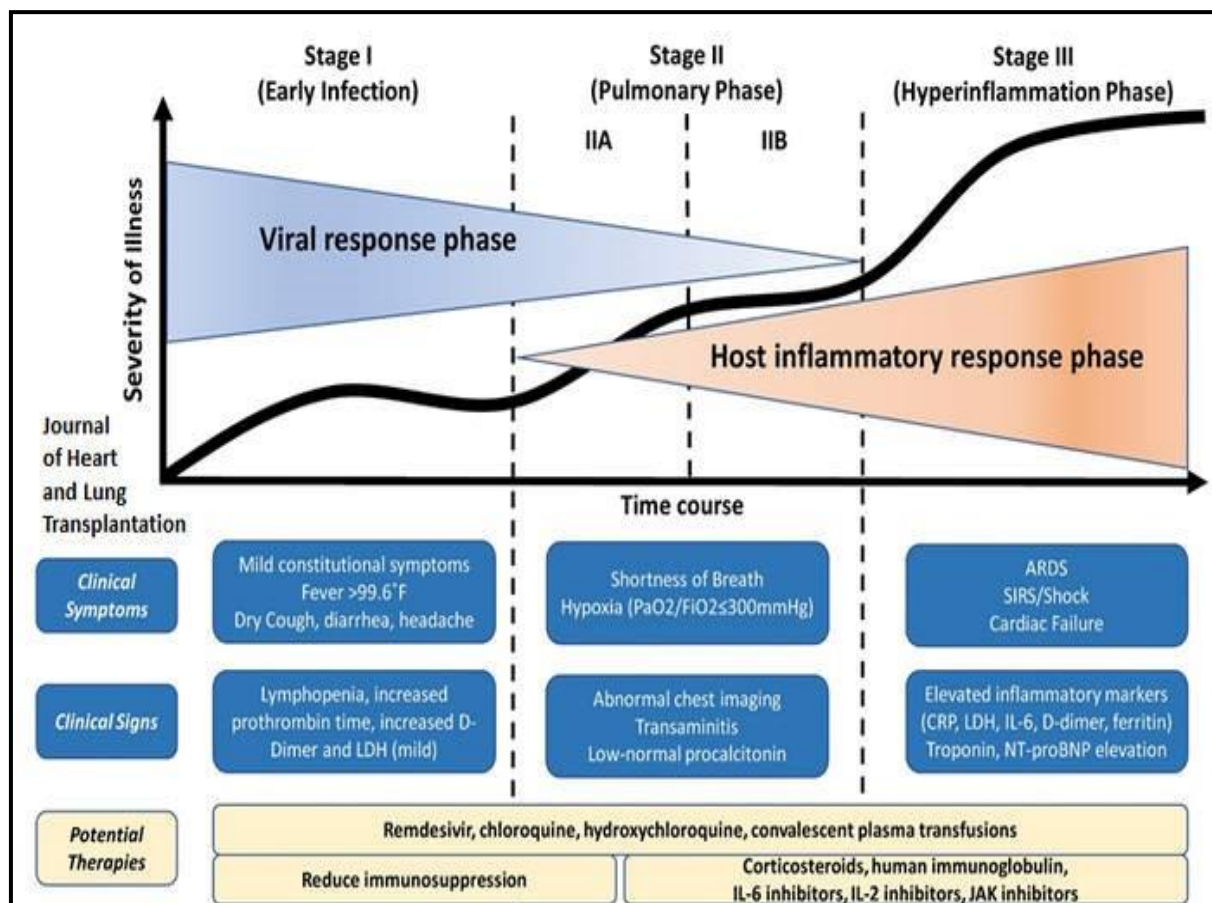


Figure 10 : Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection du SARS-CoV-2 (Bonny et al., 2020).

II.3. Phases du COVID-19

Il a été observé que la COVID-19 suit une évolution en trois phases de gravité croissante. La première phase, qui dure environ 7 à 10 jours, correspond à l'infection précoce caractérisée par une forte reproduction du virus dans les voies respiratoires et des symptômes principalement viraux tels que la fièvre et la toux. La deuxième phase, qui correspond à une atteinte pulmonaire, est marquée par une inflammation et l'apparition d'une pneumonie virale avec ou sans hypoxie. Enfin, la troisième phase, appelée hyperinflammation, se caractérise par un risque accru de développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë et de complications thromboemboliques en raison d'une réponse inflammatoire systémique et d'une hypercoagulabilité sanguine (Siddiqi et Mehra., 2020 ; Pericas JM et al., 2020) (Fig. 11).



ARDS : Acute respiratory distress syndrome ; CRP : C reactive protein ; FiO₂ : Fraction of inspired oxygen ; SIRS : systemic inflammatory response syndrome ; IL-6 : interleukin 6 ; LDH : lactate dehydrogenase ; NT-proBNP : N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide ; PaO₂ : partial pressure of oxygen.

Figure 11 : Phases de la COVID-19 (Siddiqi et Mehra., 2020).

II.4. Part de la génétique dans le COVID-19

Bien que la sévérité de la COVID-19 soit généralement corrélée à l'âge, certains jeunes patients peuvent présenter des formes sévères tandis que certains patients plus âgés peuvent être résistants à la maladie (**Bourhanbour et Bakkouri., 2021 ; Bach et al**). La génétique semble jouer un rôle clé dans ces variations. Des études ont montré que les personnes ayant le groupe sanguin A ou le rhésus positif sont plus susceptibles de contracter et de mourir de la maladie, tandis que les personnes ayant le groupe sanguin O ont un risque moindre (**Liu et al., 2020**). Cela peut être dû à la capacité de l'anticorps anti-A à inhiber l'interaction de la protéine S avec le récepteur ACE2 (**Guillon et al., 2008**). De plus, certaines variations génétiques, telles que la présence de l'HLA-B46:01 ou de la variante délétère du gène TLR7 lié à l'X chez les hommes, peuvent augmenter le risque de formes critiques de COVID-19,

tandis que la présence de l'HLA-B15:03 ou d'autres facteurs génétiques peuvent offrir une certaine protection (Nguyen et al., 2020 ; Asano et al., 2021).

II.5. Présentation clinique de la COVID-19

Un patient covideux peut être asymptomatique ou présenter des symptômes dont la sévérité varie d'un patient à l'autre.

II.5.1. Formes symptomatiques

Il a été observé différentes présentations cliniques, allant de formes peu symptomatiques ou similaires à une pneumonie, avec ou sans signes de gravité tels que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou même une défaillance multiviscérale (Wu et al., 2020).

II.5.1.1. Fièvre

Des études ont rapporté une présence de fièvre chez 71 à 89% des patients atteints de COVID-19, bien qu'elle puisse être absente lors de l'admission. Par ailleurs, des frissons ont également été signalés chez 11 à 18 patients atteints de COVID-19 (Guan et al., 2020).

II.5.1.2. Signes généraux

Il a été constaté que l'asthénie était présente chez 29 à 46% des patients atteints de COVID-19, lesquels peuvent également décrire une sensation de faiblesse générale. De plus, des myalgies ont été rapportées chez 15 à 60% des patients atteints de cette maladie (Plaçais et Richier, 2020).

II.5.1.3. Manifestations respiratoires

La pneumonie semble être la manifestation la plus courante de l'infection par le COVID-19. Les symptômes incluent principalement de la fièvre, une toux sèche, des difficultés respiratoires et des anomalies bilatérales détectées par l'imagerie thoracique. Il n'existe pas de caractéristiques cliniques spécifiques qui permettent de différencier de manière certaine le COVID-19 d'autres infections virales respiratoires (Plaçais et Richier, 2020).

II.5.1.4. Manifestations digestives

Récemment, plusieurs études ont convergé pour décrire les signes digestifs associés au COVID-19. Ces signes comprennent une perte d'appétit rapportée dans 10 à 41 % des cas, des nausées, des vomissements et une diarrhée observée chez 1 à 14% des patients. Les douleurs

abdominales ont également été signalées chez près de 2% des patients (**Plaçais et Richier, 2020**).

II.5.1.5. Manifestations ORL

Il a été signalé une augmentation des consultations médicales pour anosmie (perte de l'odorat) et agueusie (perte du goût) sans obstruction nasale dans le cadre de la pandémie de COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2. Ces troubles de l'odorat surviennent soit avant l'apparition des symptômes généraux et ORL (dans 12 % des cas), soit pendant (65 % des cas), soit après (23 % des cas) (**Eliezer et al., 2020**).

II.5.1.6. Manifestations neurologiques

En général, les manifestations neurologiques associées au COVID-19 sont bénignes, principalement des maux de tête observés dans environ 25 % des cas et des étourdissements dans environ 10 à 15 % des cas. Cependant, une altération de la conscience (sommolence, confusion, coma) peut également être présente lors de l'admission des patients à l'hôpital et est généralement associée à un mauvais pronostic (**Mao et al., 2020**).

II.5.1.7. Manifestations cutanées

Chez certains patients diagnostiqués avec COVID-19, des lésions cutanées ont été observées, notamment des lésions vésiculeuses ressemblant à la varicelle, ainsi que des lésions cutanées non spécifiques telles que des éruptions cutanées (exanthème), de l'urticaire prurigineux ou non, semblables à celles observées dans d'autres infections virales (**Plaçais et Richier, 2020**).

II.5.1.8. Manifestations ophtalmologiques

Des atteintes ophtalmologiques telles que la conjonctivite ont également été décrites chez les patients atteints de COVID-19, et une de ces conjonctivites ont été confirmées par une RT-PCR sur un prélèvement conjonctival. Ces atteintes semblent être associées aux formes graves de la maladie (**Wu et al., 2020**).

II.5.2. Forme asymptomatique

Il y a eu des cas d'infections asymptomatiques signalés à la fois parmi les premiers patients à Wuhan et dans d'autres groupes de personnes. Cependant, la proportion exacte de personnes infectées par le virus SARS-CoV-2 qui ne présente aucun symptôme n'est pas clairement établie. D'après une méta-analyse basée sur sept études portant sur des populations dépistées, la proportion globale de personnes infectées par le virus et asymptomatiques est

estimée à environ 31 % (**Buitrago-Garcia et al., 2020**). Une méta-analyse récente de 28 études a montré une variation significative du taux d'infections asymptomatiques dans la population générale (**Yanes-Lane et al., 2020**). L'étude a révélé que la proportion d'infections infracliniques au moment du test variait de 20% à 75%. Parmi les contacts étroits, la proportion d'individus asymptomatiques se situait entre 8,2 % et 50 %. En outre, la méta-analyse a également rapporté des données sur les personnes vivant dans des maisons de retraite médicalisées pour personnes âgées. La méta-analyse a révélé que 54 % (42-65 %) des résidents des maisons de retraite étaient asymptomatiques au moment du test, 28 % (13-50 %) demeurant asymptomatiques tout au long de la période de suivi (**Yanes-Lane et al., 2020**). De plus, des tests à l'échelle de la cohorte sur le bateau de croisière Diamond Princess ont montré une proportion d'individus asymptomatiques (parmi tous les cas infectés) de 17,9 % (IC à 95 % : 15,5-20,2 %) (**Mizumoto et al., 2020**). Dans une cohorte de 356 patients dialysés, 52 (40,3 %) avaient une maladie asymptomatique ou non détectée par RT-PCR lors de la recherche d'anticorps (**Clarke et al., 2020**).

II.5.3. Formes cliniques de la COVID 19

II.5.3.1. Forme légère à modérée

Les patients présentant une forme légère de symptômes de COVID-19 présentent des symptômes similaires à une infection virale des voies respiratoires supérieures. Les symptômes de la COVID-19 sont variés et comprennent généralement de la fièvre (83-99%), de la toux (59-82%), de la fatigue (44-70%), de l'anorexie (40-84%), de l'essoufflement (31-40%), et des myalgies (11-35%). D'autres symptômes non spécifiques tels que des maux de gorge, une congestion nasale, des céphalées, des diarrhées, des nausées et des vomissements peuvent également être présents. De plus, la perte de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie), qui peut précéder l'apparition de symptômes respiratoires, a également été signalée.

Les symptômes d'une maladie plus sévère, tels que la dyspnée, ne sont pas observés. Dans les cas de COVID-19 modérés, les patients présentent des symptômes respiratoires tels que la toux et une respiration rapide, mais sans signes de pneumonie grave. Il est à noter que certains patients initialement atteints de formes légères peuvent voir leur état se détériorer au cours de la première semaine de la maladie (**Spinato et al., 2020 ; Giacomelli et al., 2020 ; Tong et al., 2020**).

II.5.3.2. Forme sévère et état critique

Comme mentionné précédemment, la forme la plus grave de COVID-19 se présente sous forme de pneumonie, qui se caractérise par une toux, une dyspnée et des infiltrats visibles sur une tomodensitométrie thoracique. Les caractéristiques cliniques de cette pneumonie ne peuvent pas être différenciées de celles d'une autre infection virale des poumons. La présence de fièvre chez les patients atteints de COVID-19 est souvent associée à des symptômes respiratoires graves tels que la dyspnée, une détresse respiratoire, une fréquence respiratoire élevée (plus de 30 respirations par minute) et une hypoxémie (niveau d'oxygène dans le sang inférieur à 90 % en air ambiant). Cependant, la fièvre peut être contrôlée, voire absente, même dans les formes sévères de la maladie. Le diagnostic de la COVID-19 est principalement clinique, et l'imagerie radiologique est utilisée pour exclure les complications. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est une complication grave qui peut survenir chez les patients atteints de COVID-19 présentant une forme sévère de pneumonie. Il touche environ 20 % de ces patients après une médiane de 8 jours. Dans environ 12,3 % des cas (**Guan et al., 2020**), une assistance respiratoire avec ventilation mécanique est nécessaire pour traiter cette complication. Selon plusieurs rapports de cas, environ 50 % des patients hospitalisés nécessitent une supplémentation en oxygène par voie nasale. Environ 30 % de ces patients ont besoin d'une ventilation mécanique non invasive, tandis que moins de 3 % nécessitent une ventilation mécanique invasive, avec ou sans utilisation d'une oxygénation par membrane extracorporelle (**Wu et al., 2020**).

Il convient de souligner que la proportion de formes graves de la maladie est étroitement liée à la population étudiée et peut être influencée par le comportement épidémique de l'infection dans chaque pays. De plus, le nombre de personnes testées peut également avoir une forte influence sur le dénominateur. Par exemple, une étude italienne a montré que pour une population d'âge moyen de 60 à 65 ans infectée par la COVID-19, 16 % des patients hospitalisés ont nécessité une admission en unité de soins intensifs (**Remuzzi .A et Remuzzi .G ,2020**).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini les différentes formes cliniques de la COVID-19 en se basant sur les critères présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Critères OMS des formes cliniques de la COVID 19 (OMS, 2020).

Maladie bénigne	Patients symptomatiques répondant à la définition du cas de COVID-19, exempts de signes de pneumonie virale ou d'hypoxie
Forme modérée Pneumonie	Adulte présentant des signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide), mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris $SpO_2 \geq 90\%$ en air ambiant Observation : le seuil de saturation en oxygène de 90 % comme critère d'une forme sévère de la COVID-19 était arbitraire et doit être interprété avec précaution. Par exemple, les médecins doivent s'en remettre à leur jugement propre pour déterminer si un taux de saturation en oxygène faible est un signe de sévérité ou s'il s'agit d'une caractéristique normale dans le cas d'un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation située entre 90—94 % en air ambiant est anormale (chez un patient ayant des poumons sains) et peut être un signe précoce de sévérité, si l'on observe une diminution de ce taux. De manière générale, en cas de doute, l'OMS suggère d'appliquer le principe de précaution en considérant qu'il s'agit d'une forme sévère de la maladie
Maladie sévère Pneumonie sévère	Adulte présentant des signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide) plus l'un des signes ou symptômes suivants : fréquence respiratoire > 30 respirations/min ; détresse respiratoire sévère ; ou $SpO_2 < 90\%$ en air ambiant Bien que le diagnostic puisse reposer sur l'examen clinique, l'imagerie thoracique (radiographie, tomodensitométrie, échographie) peut le faciliter et permettre d'identifier ou d'écarter des complications pulmonaires
État critique Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	Apparition dans la semaine suivant un accident clinique connu (à savoir, une pneumonie) ou la survenue ou l'aggravation de symptômes respiratoires Imagerie thoracique (radiographie, tomodensitométrie ou échographie pulmonaire) : opacités bilatérales ne pouvant entièrement s'expliquer par la présence d'une surcharge volumique, d'une atelectasie lobaire ou pulmonaire, ou de nodules Origine des infiltrats pulmonaires : insuffisance respiratoire ne pouvant entièrement s'expliquer par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrique. En l'absence de facteurs de risque, une évaluation objective est nécessaire (par exemple, une échocardiographie) pour exclure une origine hydrostatique des infiltrats/de l'œdème

II.6. Diagnostic de la COVID-19

II.6.1. Diagnostic clinique de la COVID-19

En plus des sujets asymptomatiques (20-50 %), les symptômes les plus courants chez les patients atteints de COVID-19 sont similaires à ceux du syndrome grippal, en particulier au cours des cinq premiers jours de la maladie (**Zayet et al., 2020**). En raison de la forte prévalence des sujets asymptomatiques, de l'absence de signe pathognomonique et de l'hétérogénéité des symptômes entre les patients atteints de COVID-19, la clinique ne peut servir qu'à orienter le diagnostic, qui doit être confirmé par des méthodes spécifiques (**Rodebaugh et al., 2021**).

La clinique est un élément clé dans le choix d'hospitalisation des patients et elle est accompagnée des analyses de laboratoire et des images thoraciques pour suivre les patients durant leur séjour à l'hôpital et pour décider si un transfert en réanimation est nécessaire. Néanmoins, l'OMS recommande de ne pas se baser sur ces mêmes outils pour déterminer si un patient peut être libéré de l'hôpital (OMS).

II.6.2. Diagnostic biologique de la COVID-19

II.6.2.1. RT-PCR

La méthode de référence pour confirmer un diagnostic d'infection au COVID-19 est la Reverse Transcriptase Polymérase Chain Réaction (RT-PCR). Bien qu'il en existe plusieurs variantes, la méthode la plus couramment utilisée est la RT-PCR qualitative en temps réel (Chang et al., 2020). Cette technique permet d'amplifier des séquences d'acides nucléiques spécifiques du SARS-CoV-2 (Plaçais et al., 2020), permettant ainsi un diagnostic direct de l'infection. Les gènes ciblés varient selon les fournisseurs, mais sont généralement des gènes codant pour les protéines E, N, S, RdRp (RNA-dépendante RNA-polymérase) et les gènes de l'ORF1 (Sethuraman et al., 2020).

Le taux élevé de mutation du SARS-CoV-2 peut poser des problèmes de fiabilité de la méthode de RT-PCR. En effet, lorsque les mutations touchent la partie de l'ARN ciblée par cette méthode, l'amplification sera moins efficace. Pour pallier à ce problème, il est actuellement recommandé de cibler simultanément au moins deux gènes différents (Chang et al., 2020).

Avant de procéder à la PCR, il est nécessaire de réaliser une étape de transcription inverse de la portion d'ARN viral ciblée. Cette étape permet d'obtenir de l'ADN complémentaire qui subira ensuite les étapes de dénaturation, d'hybridation et d'élongation, afin d'obtenir une quantité d'ADN pouvant être analysée par le détecteur (Lefevre et Przyrowski., 2020). Le cycle threshold (Ct) représente le nombre de cycles de réplication nécessaires pour détecter un signal de fluorescence par le détecteur. Ce nombre est inversement proportionnel à la charge virale, de sorte qu'un résultat positif ne doit pas dépasser 40 cycles (Sethuraman et al., 2020). Le Ct peut également être utilisé pour estimer la charge virale de manière semi-quantitative (Rattan et Ahmad., 2020).

En général, la PCR commence à détecter une positivité entre 1 et 3 jours avant le début des symptômes et atteint son maximum pendant la première semaine. Elle diminue ensuite progressivement au cours des 3 semaines suivantes jusqu'à devenir indétectable

(Sethuraman et al., 2020). Toutefois, chez 10 à 20 % des cas, la PCR reste positive pendant des semaines voire des mois après l'infection. Ces cas sont généralement asymptomatiques et non contagieux (Hantz, 2020).

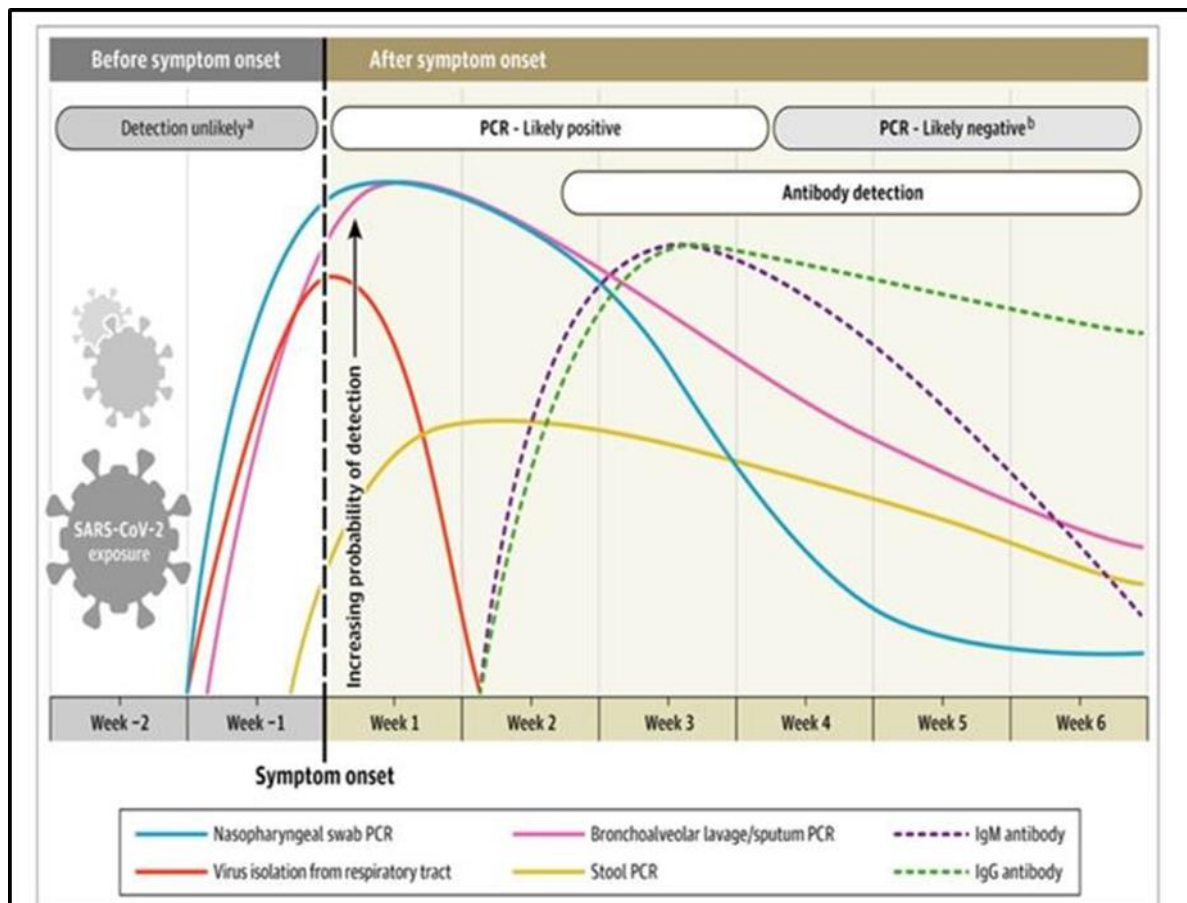
II.6.2.2. Test antigénique de la COVID-19

Une méthode de diagnostic direct qui repose sur l'immunochromatographie latérale et qui vise à détecter les antigènes viraux dans un échantillon prélevé des voies respiratoires supérieures (Cetel et al., 2020). Les antigènes de la nucléocapside sont généralement les plus recherchés, car la charge virale dans le nasopharynx est élevée au début de l'infection, ce qui se traduit par une bonne sensibilité de ce test pendant cette phase. De plus, la spécificité de cette méthode est comparable à celle de la RT-PCR. Cependant, elle n'est pas recommandée pour l'étude des cas contacts et des cas asymptomatiques (Cetel et al., 2020).

II.6.2.3. Test sérologique de la COVID-19

Le test sérologique de la COVID-19 est un test indirect de diagnostic qui peut être réalisé selon différentes techniques telles que l'immunodosage à flux latéral, l'immunodosage en chimiluminescence et l'ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay. Il convient également de noter que ce test peut donner des résultats faussement positifs en cas de certaines maladies auto-immunes et pendant la grossesse.

D'après la figure 12, il est observé que le taux d'anticorps est initialement absent au début de la maladie. En effet, les IgM et les IgG ne sont pas détectables avant la deuxième semaine après l'apparition des symptômes. Cette observation peut être expliquée par le fait que la séroconversion, en général, se produit entre le 7ème et le 11ème jour après l'apparition des symptômes, sauf pour les cas sévères où elle se produit plus tôt (HAT, 2021).



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

Figure 12 : Variation estimée au fil du temps des tests de diagnostic pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2 par rapport à l'apparition des symptômes (Update 46 Testing strategies for COVID-19).

L'OMS ne recommande pas l'utilisation des tests sérologiques pour diagnostiquer une infection aiguë. Toutefois, ces tests sont fiables pour diagnostiquer une infection en phase de guérison. En d'autres termes, les tests quantitatifs ou semi-quantitatifs qui mesurent l'augmentation du taux d'anticorps entre la phase précoce et la phase de convalescence sont des outils de confirmation rétrospective de l'infection. La sérologie est donc davantage utilisée pour surveiller l'épidémie et déterminer la proportion de la population ayant déjà contracté la COVID-19 (**HAT, 2021**). Cependant, il est important de souligner qu'un résultat positif à un test sérologique ne garantit pas une immunité efficace contre la COVID-19, car ce test ne permet pas de distinguer les anticorps neutralisants des autres anticorps.

II.6.3. Diagnostic de la COVID-19 par l'imagerie thoracique

L'imagerie thoracique, comprenant la tomodensitométrie (TDM) thoracique, la radiographie du thorax et l'échographie pulmonaire, sont trois méthodes utilisées pour évaluer la présence de la COVID-19 (**OMS, 2020**). Cependant, ces méthodes ne sont pas recommandées pour confirmer le diagnostic de la COVID-19, car leur spécificité est soit faible, soit modérée (Jalaber et al., 2020 ; Salameh et al., 2020). En outre, un résultat négatif ne peut pas exclure le diagnostic de la COVID-19 (**HAT, 2021**).

Le TDM thoracique est considéré comme la méthode d'imagerie la plus performante pour la détection de la COVID-19 (**Jalaber et al., 2020**). En fait, sa sensibilité peut même dépasser celle de la RT-PCR dans certains cas (**Fang et al., 2020**). Contrairement aux autres méthodes, le TDM peut être utilisé pour explorer les cas suspects de COVID-19. Il est particulièrement recommandé pour les patients symptomatiques au stade modéré à sévère lorsque la RT-PCR est négative, non disponible ou retardée. Son rôle central réside dans l'évaluation des dommages pulmonaires, la détection et le suivi des complications cardio-pulmonaires, et l'injection de produit de contraste permet de détecter notamment les complications thromboemboliques (**Kwee TC et Kwee RM., 2020**). Cependant, l'utilisation du TDM thoracique en routine pour le dépistage des patients, notamment pour les cas contacts ou asymptomatiques, n'est pas recommandée car seuls quelques patients présentent des résultats scanographiques normaux (**Simpson et al., 2020 ; Zhu et al., 2020**).

Au cours des quatre premiers jours suivant l'apparition des symptômes de COVID-19, les images du scanner thoracique montrent généralement une opacité en verre dépoli. Cette période est souvent associée à un grand nombre de résultats faux négatifs, ce qui explique le manque de sensibilité de cette méthode de dépistage au début de l'infection (**Jalaber et al., 2020**). Cependant, dans certains cas, le scanner peut détecter la maladie avant même que la RT-PCR ne soit positive (Simpson et al., 2020). L'opacité en verre dépoli peut ensuite évoluer vers une apparence de motif de pavage fou, qui atteint son apogée au 10^e jour. Les dommages pulmonaires sont à leur maximum au dixième jour depuis le début des symptômes (**Jalaber et al., 2020**).

Chacune des quatre méthodes de diagnostic possède ses propres avantages et inconvénients, ce qui signifie que leur utilisation doit souvent être combinée pour obtenir un diagnostic plus précis. En fin de compte, pour gérer efficacement la pandémie actuelle de

COVID-19, toutes ces quatre méthodes de diagnostic ont leur place dans la détection de la maladie.

Tableau 6 : Comparaison entre les caractéristiques des principales méthodes de diagnostic de la COVID-19 (Plaçais et Richier, 2020).

RT-PCR	Test antigénique	Test sérologique	Scanner thoracique
Détecte le génome viral	Détecte les protéines virales	Détecte les anticorps produits contre le virus	Détecte les dégâts causés par l'infection virale
Prélèvement des voies respiratoires	Prélèvement des voies respiratoires supérieures	Échantillons de sérum simples (en phase de convalescence) ou appariés (en phase précoce et en phase de convalescence)	Utilise une dose des rayons X avec ou sans injection de produit de contraste
Résultats en 6h ou 24hb	Résultats en 30mn	Résultats en 10mn	Courte durée de l'épreuve
Corrélation entre la positivité et présence du virus infectieux	Utile pour détecter une infection active	Renseigne sur les patients déjà infectés ; pas de corrélation entre la positivité et présence du virus infectieux	Corrélation entre les résultats scanographiques et la sévérité clinique
Permet de confirmer le diagnostic	Permet de confirmer le diagnostic si la RT-PCR est indisponible ou tarde pour donner le résultat	Ne confirme pas le diagnostic au stade aigu de la maladie, mais le confirme rétrospectivement	Reconnait précocement les cas suspects, mais ne permet ni de confirmer le diagnostic ni de l'exclure
Se positive 1-3 jour avant le début des symptômes et se négative 4 semaines après	Meilleure performance durant les 5-7 premiers jours des symptômes	Se positive entre 10-30 jours après le début des symptômes	Souvent négatif jusqu'au 3e jour depuis le début des symptômes. Se négative après 1 mois voire plusieurs mois
Sensibilité 81.4%	Sensibilité varie de 0 à 94%	Sensibilité après au moins 3 semaines depuis le début des symptômes : 69.9-98.9% et pour la 1ere semaine : 13.4-50.3%	Sensibilité 95.3%
Spécificité 100%	Spécificité supérieure à 97%	Spécificité 96.6-99.7%	Spécificité 43.8%
Précision 92.3%	Moins précis que la RT-PCR	Précision 50-70%	Précision 63.3%

II.7. Facteurs pronostiques

Une analyse globale (méta-analyse) de 207 études a été réalisée pour déterminer les facteurs associés au pronostic des patients infectés. Cette analyse a identifié 49 variables qui pourraient avoir une relation avec le pronostic des patients. Les facteurs ont été classés en plusieurs catégories, notamment les facteurs sociodémographiques, les antécédents médicaux des patients, les signes et symptômes cliniques, les données biologiques, les facteurs liés aux études radiologiques et l'échelle SOFA. Lors de cette méta-analyse, des cotes de chances (odds ratio - OR) ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés pour mesurer l'association entre les facteurs pronostiques et les résultats de la maladie, à la fois pour prédire le risque de mortalité et le risque de développer une forme grave de la maladie. Pour chaque variable, le niveau de preuve a été évalué et classé en trois niveaux : faible, moyen et élevé. Cette étude a identifié plusieurs facteurs pronostiques associés à un risque élevé de mortalité chez les patients atteints de Covid-19. Ces facteurs comprennent l'âge (OR 1,8 ; IC à 95 % 1,54-2,10), le tabagisme (OR 1,57 ; IC à 95 % 1,19-2,07), les maladies cérébrovasculaires (OR 2,85 ; IC à 95 % 2,02-4,01), la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (OR 2,43 ; IC à 95 % 1,88-3,14), la maladie rénale chronique (OR 2,27 ; IC à 95 % 1,69-3,05), l'arythmie cardiaque (OR 2,13 ; IC à 95 % 1,72-2,65), l'hypertension artérielle (OR 2,02 ; IC à 95 % 1,71-2,38), le diabète (OR 1,84 ; IC à 95 % 1,61-2,1), la démence (OR 1,54 ; IC à 95 % 1,31-1,81), un indice de masse corporelle (IMC) de 25 à 30 kg/m² (OR 1,41 ; IC à 95 % 1,15-1,74), le cancer (OR 1,35 ; IC à 95 % 1,17-1,55), la dyspnée (OR 3,45 ; IC à 95 % 2,72-4,38) et une faible numération plaquettaire (OR 5,43 ; IC à 95 % 2,55-11,56). Tous ces facteurs ont été évalués avec un niveau de preuve élevé. Selon les résultats de cette étude, plusieurs facteurs ont été identifiés comme étant associés à un risque élevé de décès ou de progression vers une forme grave de la maladie chez les patients infectés par le Covid-19. Les facteurs qui ont montré une forte association avec la mortalité étaient l'âge, le tabagisme, les maladies cérébrovasculaires, la BPCO, la maladie rénale chronique, l'arythmie cardiaque, l'hypertension artérielle, le diabète, la démence, l'IMC élevé, le cancer, la dyspnée et la faible numération plaquettaire. En ce qui concerne la progression vers une forme grave de la maladie, les facteurs associés étaient l'âge, le sexe, les comorbidités, la BPCO, le diabète, l'IMC élevé, l'augmentation des troponines, le nombre élevé de leucocytes et la protéine C-réactive élevée. Les niveaux de preuve ont été évalués pour chaque variable et ont été catégorisés en faible, moyen et élevé (**Muller et al., 2021**).

II.7.1. Signes biologiques associés à la survenue d'un SDRA et/ou à la mortalité

En utilisant un modèle multivarié, plusieurs paramètres ont été identifiés comme étant associés à une évolution péjorative, notamment une augmentation des D-dimères supérieure à 1 µg/mL, une élévation des polynucléaires neutrophiles, une hyperbilirubinémie totale, une hypoalbuminémie, une élévation de l'urée et des LDH, ainsi qu'une baisse du TP et une lymphopénie, tous étant associés à la survenue d'un SDRA et à une augmentation de la mortalité. En utilisant un modèle univarié, des marqueurs de souffrance d'organe tels qu'une élévation des ASAT/ALAT, de la créatininémie ou de la troponine ont également été identifiés comme prédictifs de la mortalité. Cependant, le rôle prédictif de l'élévation des polynucléaires neutrophiles et l'éosinopénie doit être confirmé en tenant compte du facteur confondant que constitue la corticothérapie, souvent administrée dans les formes sévères et inflammatoires (Zhou et al., 2020 ; Wu et al., 2020).

II.7.2. Signes radiologiques associés aux formes sévères

Dans une étude, la gravité de l'infection pulmonaire a été mesurée en évaluant l'étendue des lésions pulmonaires à l'aide d'un score allant de 0 à 25. Chaque lobe pulmonaire a été évalué sur une échelle de 0 à 5, où 0 signifiait l'absence de signe radiologique et 5 indiquait une sensibilité supérieure à 75% du lobe. Les scores de chaque lobe ont ensuite été ajoutés, et un score supérieur à 7/25 a été considéré comme significativement associé à une forme grave de la maladie lors d'une analyse univariée. D'autres scores, plus complexes, ont également été proposés et ont été significativement associés à la mortalité. Dans cette étude, les signes radiologiques suivants ont été associés à une gravité clinique lors d'une analyse univariée : opacités linéaires, foyers de condensation, épaississement des parois bronchiques (Li et al., 2020 ; Yuan et al., 2020).

En France, la Société française de radiologie a suggéré une méthode stetard pour évaluer l'étendue des dommages pulmonaires, qui sont classés comme étant légers (de 0 à 25 %), modérés (de 25 à 50 %), sévères (de 50 à 75 %) ou critiques (au-delà de 75 %). Cependant, il n'a pas été démontré que la gravité des lésions radiologiques était liée au pronostic de la maladie (Plaçais et Richier., 2020).

II.8. COVID-19 et grossesse

Les changements physiologiques liés à la grossesse affectent principalement le système cardiorespiratoire et immunitaire, ce qui rend les femmes enceintes plus vulnérables aux infections virales telles que la grippe et la Covid-19. Même avec les mesures de

prévention, le risque de contracter la Covid-19 est plus élevé chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes du même âge (incidence de plus de 70%). Les symptômes de la Covid-19 sont similaires chez les femmes enceintes et non enceintes, mais des signes spécifiques peuvent être observés chez les femmes enceintes, tels que des contractions intra-utérines précoces, un syndrome inflammatoire, et une tachycardie fœtale (**Kayem et al., 2020**).

En effet, selon les données actuelles, les formes sévères de Covid-19 ne sont pas plus fréquentes chez les femmes enceintes que dans la population générale. Environ 79 % des cas chez les femmes enceintes sont bénins, 15 % nécessitent une oxygénothérapie et seulement 6 % sont des formes critiques nécessitant une assistance respiratoire, une admission en unité de soins intensifs ou une assistance cardio-respiratoire. Cependant, comme pour la population générale, les femmes enceintes âgées de plus de 35 ans, en surpoids ou souffrant d'hypertension artérielle ou de diabète, ont un risque accru de développer une forme grave de Covid-19, avec un taux de formes critiques comparable à celui observé chez les hommes de plus de 65 ans (**Bertholom, 2022**).

II.9. Traitement de la COVID-19

Le développement d'un traitement efficace contre le SRAS-CoV-2 nécessite une approche multifactorielle pour identifier les médicaments qui ralentissent ou tuent le virus. Une telle pharmacothérapie pourrait sauver la vie des patients atteints de la COVID-19 et réduire la charge de la pandémie sur les systèmes de santé. Un traitement prophylactique a été suggéré pour les travailleurs de première ligne et les personnes à risque élevé. La nécessité d'un traitement sûr et efficace contre la COVID-19 est primordiale, car les conséquences néfastes de la maladie continuent de toucher les nations du monde entier. Jusqu'à présent, la réutilisation de médicaments disponibles a été la norme de soins pour le traitement des patients atteints du SRAS-CoV-2 (**Shen et al., 2020**), y compris des agents non approuvés qui ont montré une activité in vitro contre le SRAS-CoV et le MERS-CoV. De nombreux essais cliniques sont en cours pour développer des agents thérapeutiques et des vaccins potentiels pour lutter contre la propagation et les complications de la COVID-19.

II.9.1. Agents antiviraux

II.9.1.1. Remdesivir

En 2016, le remdesivir a été développé pour combattre l'épidémie d'Ebola et a été identifié comme la thérapie la plus prometteuse dans le traitement de la COVID-19 (56,73).

Cet agent antiviral agit comme un inhibiteur de l'ARN polymérase ARN-dépendante, une enzyme essentielle à la réplication virale (**Shen et al., 2020**) (Fig. 13). Bien que le remdesivir ait été testé sans succès dans le traitement d'Ebola en 2014, il est considéré comme sûr. La dose de charge initiale de 200 mg est suivie d'une dose quotidienne de 100 mg administrée par voie intraveineuse pendant neuf jours, comme dans les essais cliniques d'Ebola.

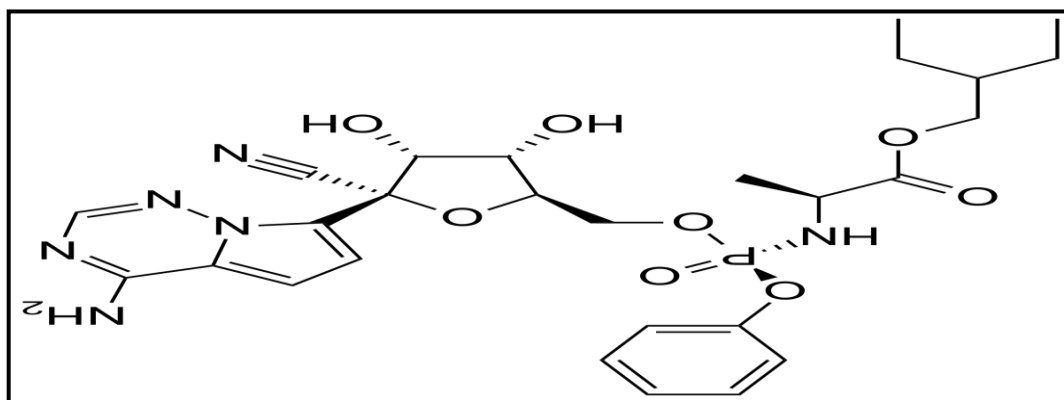


Figure 13 : Structure chimique du remdesivir (Ahn *et al.*, 2020).

Le National Institute of Allergy et Infectious Diseases (NIAID) a mené le premier essai clinique retomisé et contrôlé par placebo du remdesivir chez 1000 patients atteints de COVID-19, qui a montré une réduction significative de 11 jours (soit une amélioration de 31%) dans le temps de récupération comparé à un groupe placebo de 15 jours. Bien que les résultats cliniques aient été mitigés, la Food et Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé l'utilisation d'urgence de l'administration intraveineuse de remdesivir pour les patients atteints de COVID-19 sévère à partir du 1er mai 2020 (**Gherbi., 2014**).

II.9.1.2. Ribavirine

La ribavirine est un analogue de la guanine qui inhibe l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (Fig. 14). Cependant, son efficacité thérapeutique a été limitée lors des épidémies de SRAS-CoV de 2003 et de MERS-CoV de 2012, ce qui a entraîné des niveaux de tests cliniques plus faibles pour la COVID-19. Bien qu'il y ait des données *in vitro* sur les effets de la ribavirine sur la COVID-19, les résultats ont été non concluants (**Wu et al., 2020**). La concentration efficace demi-maximale (CE50) de la ribavirine est significativement plus élevée que celle du remdesivir et de la chloroquine, ce qui suggère que la ribavirine a une valeur limitée en tant qu'agent thérapeutique contre la COVID-19. Si elle est utilisée, elle doit

être associée à d'autres traitements tels que l'interféron- α ou le lopinavir-ritonavir pour améliorer son efficacité clinique.

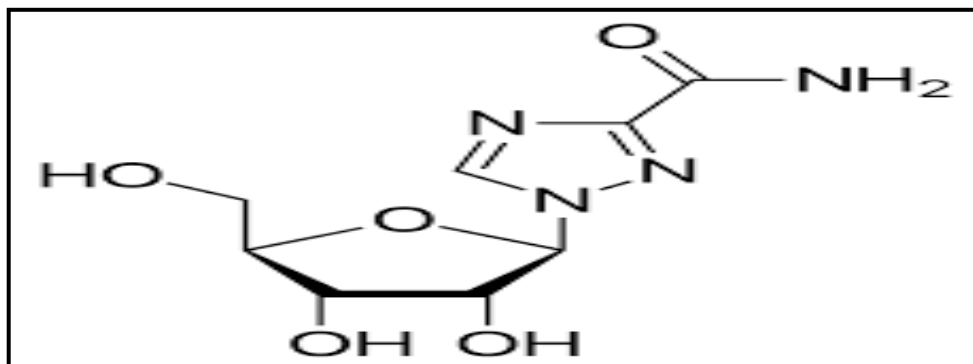


Figure 14 : Structure chimique du Ribavirine (researchgate).

II.9.1.3. Lopinavir-Ritonavir (Kaletra)

Le lopinavir-ritonavir est une combinaison d'antirétroviraux utilisée pour traiter les patients atteints du VIH (Fig. 15). Le lopinavir inhibe la protéase du VIH, qui est nécessaire pour la production de nouveaux virus. Cependant, en raison de sa faible biodisponibilité orale, il est souvent combiné avec le ritonavir pour augmenter son exposition dans le corps humain.

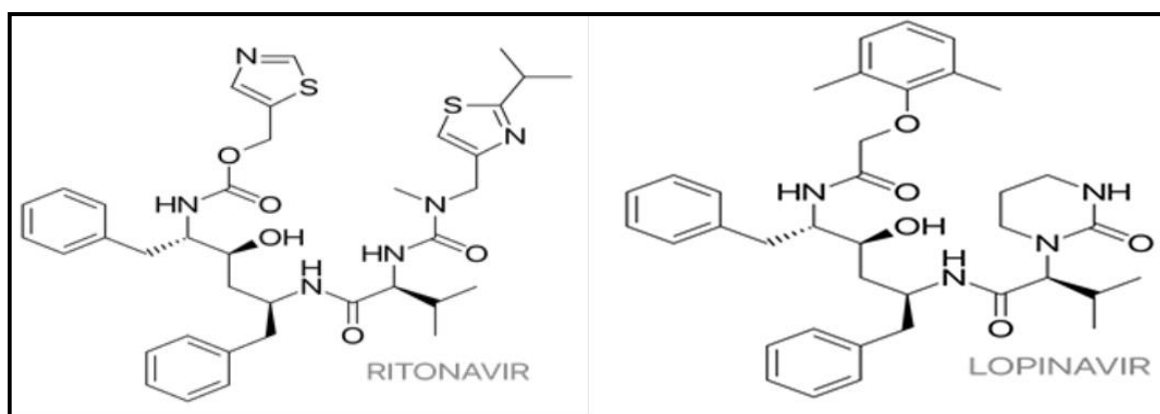


Figure 15 : Structure chimique du Lopinavir-Ritonavir (drugs.com).

Cependant, les données actuelles suggèrent un rôle limité du lopinavir-ritonavir dans le traitement de la COVID-19. Une étude n'a montré aucun bénéfice chez les patients atteints de COVID-19 recevant du lopinavir-ritonavir par rapport aux soins stétard. Le groupe

lopinavir-ritonavir a montré des taux de mortalité similaires (19,2%) par rapport au groupe de soins stétard (25%). De plus, un essai contrôlé monocentrique mené en Chine a montré que la monothérapie par lopinavir-ritonavir n'améliorait pas les résultats cliniques des patients hospitalisés atteints de COVID-19 léger à modéré par rapport aux soins habituels (**Wu et al., 2020**).

II.9.1.4. Favipiravir

Le Favipiravir, développé par Toyama Chemical au Japon en 2014, est un inhibiteur sélectif de l'ARN polymérase ARN-dépendante (Fig. 16). Il est approuvé dans certains pays pour traiter la grippe, le virus Ebola et le norovirus. Les résultats préliminaires de tests cliniques montrent que le Favipiravir a un effet significativement plus important sur l'imagerie thoracique des patients atteints de COVID-19 que le lopinavir-ritonavir, avec une amélioration de 91,4% pour le Favipiravir contre 62,2% pour le lopinavir-ritonavir. De plus, les patients prenant du Favipiravir ont présenté une clairance virale plus rapide de 4 jours, contre 11 jours pour ceux prenant du lopinavir-ritonavir, ainsi qu'une incidence d'événements indésirables moins élevée (11,4% contre 55,6%). Les symptômes tels que la fièvre, la toux et les problèmes respiratoires ont également été réduits chez les patients COVID-19 traités avec du Favipiravir. Le médicament est actuellement envoyé dans 43 pays pour des essais cliniques sur des patients atteints de COVID-19 (**Zumla et al., 2016**).

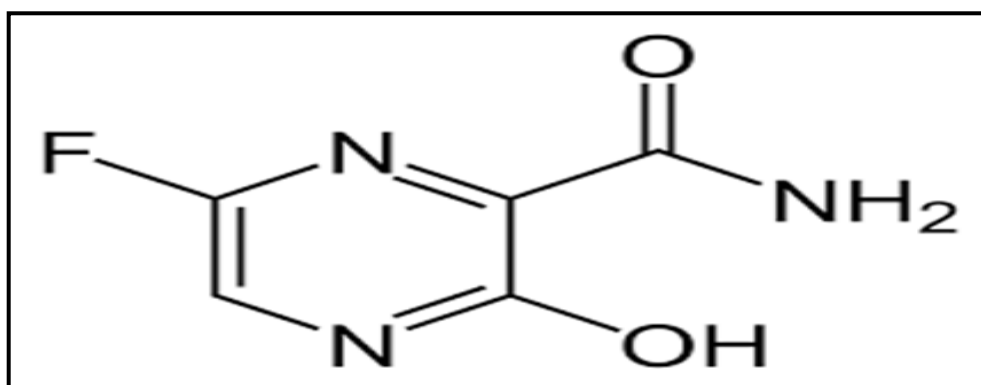


Figure 16 : Structure chimique du Favipiravir (pourlascience).

II.9.1.5. Chloroquine

La chloroquine est un médicament anti-paludique abordable dans la plupart des pays. En plus de ses effets anti-paludiques, la chloroquine a des propriétés antivirales potentielles

en inhibant l'acidification endosomale qui est nécessaire à la fusion des cellules hôte-virus (Savarino *et al.*, 2006 ; Yan *et al.*, 2013) (Fig.17). Des études ont montré son efficacité contre plusieurs virus, dont le SRAS, le MERS, le VIH et Ebola (Savarino *et al.*, 2003 ; Kono *et al.*, 2008). Des essais cliniques sont actuellement en cours en Chine pour tester son efficacité contre le SRAS-CoV-2 et les résultats préliminaires ont montré qu'elle peut diminuer la charge virale chez les patients atteints de COVID-19 (Gao *et al.*, 2020). L'Algérie a déclaré dès le début de la pandémie utiliser la chloroquine comme traitement contre le virus, mais a souligné qu'il est nécessaire de surveiller les patients guéris pour déterminer s'ils peuvent être réinfectés. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires et ceux qui ne tolèrent pas le traitement sont exclus du protocole thérapeutique à base de chloroquine.

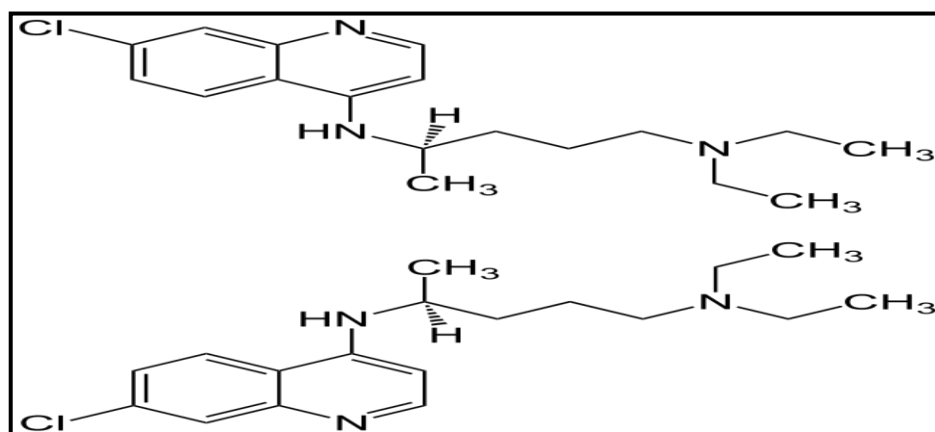


Figure 17 : Structure chimique de la Chloroquine (Ahn *et al.*, 2020).

II.9.1.6. Dexaméthasone

La dexaméthasone est un médicament stéroïde (Fig. 18) qui est utilisé pour réduire l'inflammation dans diverses conditions, y compris les troubles inflammatoires et certains types de cancer. Ce médicament est disponible dans différentes formulations et est abordable dans la plupart des pays. La dexaméthasone a une action plurivalente, car une fois qu'elle pénètre dans l'organisme, elle se fixe à des récepteurs intracellulaires spécifiques et les active. Ces complexes récepteurs/dexaméthasone se déplacent ensuite dans le noyau de la cellule, où ils stimulent ou inhibent la production de certaines protéines au niveau des sites de liaison de l'ADN (Weckel *et al.*, 2018).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a salué les résultats encourageants des essais cliniques menés au Royaume-Uni sur l'utilisation de la dexaméthasone. Selon les

données présentées à l'OMS, ce traitement a montré sa capacité à réduire d'environ un tiers la mortalité des patients sous respirateur, et d'environ un cinquième la mortalité des patients ayant seulement besoin d'oxygène (Weckel et al., 2018).

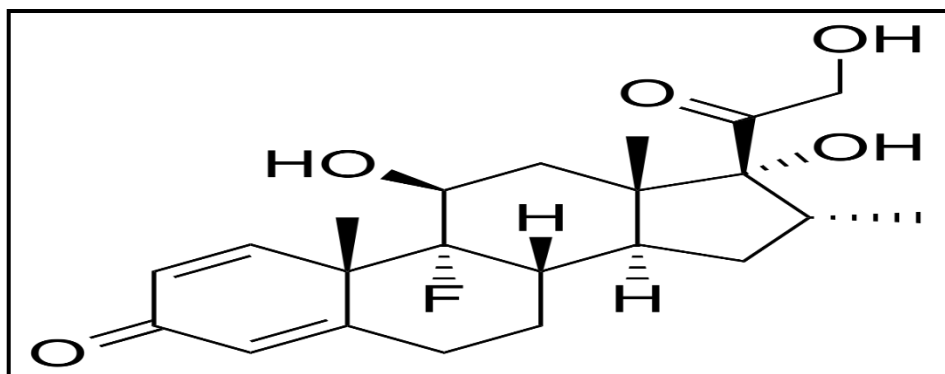


Figure 18 : Structure chimique de la Dexaméthasone (Weckel et al., 2018).

II.9.2. Agents immunomodulateurs

Lorsqu'une personne est infectée par le COVID-19, des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β et l'IL-6 sont libérées, ce qui contribue à l'inflammation des poumons et des tissus, ainsi qu'à la fièvre et à la fibrose. Des études ont montré que la suppression de l'IL-1 β et de l'IL-6 peut être bénéfique pour de nombreuses maladies inflammatoires, y compris les infections virales. Les patients atteints de COVID-19 ont systématiquement présenté des niveaux élevés d'IL-6 et d'autres cytokines pro-inflammatoires. En outre, des niveaux élevés d'IL-6 ont été identifiés comme la principale cause de la tempête de cytokines. Ainsi, la suppression de ces cytokines pro-inflammatoires peut avoir un effet thérapeutique pour traiter la tempête de cytokines provoquée par le COVID-19 (Carole., 2022).

II.9.2.1. Tocilizumab (Actemera)

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le récepteur de l'IL-6 humain recombinant. Il se lie avec une forte affinité au récepteur de l'IL-6 et est approuvé pour le traitement de diverses affections inflammatoires, telles que le syndrome de libération des cytokines, l'arthrite rhumatoïdale et l'arthrite juvénile idiopathique systémique. Toutefois, l'utilisation du Tocilizumab pour le traitement de la COVID-19 n'a pas encore été recommandée en raison du manque de données cliniques suffisantes. Des études rétrospectives ont suggéré que le Tocilizumab pourrait être efficace chez les patients atteints

de COVID-19 gravement malades qui présentent des niveaux significativement élevés d'IL-6 (Y.-M. D., 2022).

II.9.2.2. Interférons

Les IFN-1 sont des cytokines qui possèdent des propriétés antivirales et immunomodulatrices non spécifiques. Ils sont constitués de plusieurs sous-types, notamment les IFN α et IFN β . Ces derniers ont été proposés comme des candidats potentiels dans le traitement de la COVID-19. Lorsqu'ils se lient aux récepteurs de l'IFNAR sur la membrane cellulaire, ils activent des facteurs de transcription tels que STAT1 qui stimulent des gènes activés par l'interféron (ISG). Les ISG activés ont des effets immunomodulateurs et inhibent la réplication virale. Les chercheurs étudient généralement l'IFN α et l'IFN β en combinaison avec la ribavirine et / ou le lopinavir-ritonavir. Cependant, il est difficile pour eux de déterminer si les améliorations observées sont attribuables à l'IFN-1 seul ou à l'effet combiné des médicaments supplémentaires. Les IFN α et IFN β ont des degrés variables d'inhibition du coronavirus en fonction de leur puissance. Il a été rapporté que l'IFN β est plus puissant que l'IFN α contre les coronavirus. De plus, l'IFN β est considéré comme le sous-type d'IFN-1 le plus approprié pour le traitement de la COVID-19 aux premiers stades de l'infection, car il a un effet protecteur dans les poumons en induisant la sécrétion d'adénosine anti-inflammatoire et en maintenant les barrières endothéliales

II.9.3. Vaccination contre la COVID-19

Les vaccins sont considérés comme la méthode la plus efficace pour prévenir les maladies infectieuses. Ils sont plus économiques que les traitements et réduisent les taux de morbidité et de mortalité sans avoir d'effets durables sur l'organisme (Zhang et al., 2019; Etre, 2001). Les vaccins préventifs et thérapeutiques sont d'une importance fondamentale pour maintenir la santé mondiale. Les coronavirus humains, tels que le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2, ont fait leur apparition ces dernières années, représentant une menace considérable pour la santé mondiale (Guarner, 2020). Cependant, malgré les efforts des chercheurs du monde entier, il n'existe toujours pas de vaccin approuvé contre les coronavirus humains.

II.9.3.1. Principe des vaccins contre la COVID-19

Le principe de tous les vaccins, quel que soit leur type, consiste à introduire dans notre corps un élément étranger tel qu'un virus, une bactérie, un parasite ou une molécule nouvelle, pour stimuler notre système immunitaire à produire des anticorps spécifiques qui pourront

neutraliser cet élément en cas d'infection future. Les vaccins permettent également la création de cellules immunitaires de "mémoire", capables de reconnaître rapidement l'agent pathogène s'il est présent dans le corps plus tard. Il y a deux types de réponses immunitaires ciblées par les vaccins : la réponse humorale qui utilise des anticorps et la réponse cellulaire qui utilise des globules blancs pour éliminer l'élément infectieux ou les cellules infectées. Ces deux types de réponses sont durables : les anticorps peuvent durer de quelques mois à quelques années, mais les cellules immunitaires de mémoire peuvent en produire de nouveaux, tandis que les globules blancs peuvent durer de quelques années à toute la vie (**Krammer, 2020**).

II.9.3.2. Différents types de vaccin contre la COVID-19

Il existe actuellement quatre types de vaccins injectables contre la COVID-19 : les vaccins à ARN messenger, les vaccins à vecteurs viraux recombinants, les vaccins à virus entier inactivé et les vaccins à sous-unités protéiques. En Europe, seuls les vaccins à ARN messenger et à vecteurs viraux recombinants ont été autorisés ou sont en cours d'autorisation (**Krammer, 2020**).

II.9.3.2.1. Vaccins à ARN

Les vaccins à ARN messenger contiennent une molécule d'ARN qui permet aux cellules humaines de produire temporairement certaines protéines du virus, mais pas le virus entier de la COVID-19. Dans le cas de la COVID-19, les vaccins à ARN messenger codent pour la protéine de pointe Spike du SARS-CoV-2. Cette protéine isolée ne provoque pas de maladie, mais est reconnue par le système immunitaire, qui développera des défenses immunitaires contre elle. L'ARN du vaccin est protégé par une enveloppe synthétique (des particules lipidiques pour les vaccins Moderna et Pfizer) ou dérivée de substances naturelles, car il est fragile. Il est important de noter que l'ARN du vaccin est dégradé en quelques jours par les cellules humaines. Exemples de vaccins à ARN messenger : le vaccin ARNm-1273 développé par Moderna et les vaccins BNT162b1 et BNT162b2 de Pfizer et BioNTech (**Krammer, 2020**).

II.9.3.2.2. Vaccins à vecteurs viraux recombinants

Une autre méthode pour acheminer une partie du matériel génétique du coronavirus dans les cellules humaines est d'utiliser un vecteur viral. Cela implique l'utilisation d'un virus modifié et inoffensif conçu pour transporter de l'information génétique. Le vecteur viral utilisé n'est pas celui qui cause la COVID-19, mais plutôt un adénovirus, un virus responsable de certains rhumes chez l'homme ou le chimpanzé. Une fois injecté dans le corps, l'adénovirus

va temporairement infecter les cellules et leur permettre de produire une protéine spécifique du coronavirus (encore une fois, la protéine Spike pour les vaccins en cours de développement). Cette protéine n'est pas pathogène mais est reconnue par le système immunitaire, qui va alors développer des défenses immunitaires contre elle. Exemples de vaccins à vecteurs viraux recombinants : vaccin d'AstraZeneca et de l'université d'Oxford : vaccin expérimental vectorisé à l'adénovirus chimpanzé (ChAdOx1/AZD1222) codant la protéine Spike du SARS-CoV-2, vaccin russe Spoutnik V / COVINA-19 (rAd5-S et rAd26-S) , vaccin de la société chinoise CanSino Biologics à vecteur d'adénovirus -,et vaccin Janssen (Ad26.COV2.S) (**Krammer, 2020**).

II.9.3.2.3. Vaccins à virus entiers, inactivés ou atténués

Le système immunitaire est exposé à des virus entiers inactivés ou atténués lors de la vaccination. Les virus inactivés sont rendus incapables de se multiplier dans l'organisme, en étant traités avec du formol ou par traitement thermique. En revanche, les virus atténués sont obtenus par sélection génétique, en ne gardant qu'une souche virale qui a acquis des mutations pour le rendre inoffensif. Bien que ces virus atténués soient encore vivants et puissent se multiplier, ils ne provoquent pas de symptômes. Il existe un risque statistique, bien que faible, qu'une infime proportion de particules virales conserve leur capacité à infecter l'individu. Cette dernière technique n'est pas utilisée pour les vaccins contre la COVID-19. Parmi les exemples de vaccins inactivés figurent le CoronaVac de Sinovac Life Sciences en Chine, le vaccin inactivé de Sinopharm/Wuhan Institute of Virology en Chine et le Covaxin en développement avec l'Indian Council of Medical Research (**Krammer, 2020**).

II.9.3.2.4. Vaccins à sous-unités protéiques

Au lieu de présenter le virus entier, certains vaccins injectent simplement une des protéines du virus, généralement la protéine Spike du coronavirus. Cette protéine est présentée dans le vaccin Novavax sous forme de petits "rouleaux" de matière grasse sur lesquels les protéines sont fixées comme elles le seraient à la surface du coronavirus. Ce type de vaccin est une méthode alternative à la présentation du virus entier au système immunitaire. Le vaccin Novavax (NVX-CoV2373) est un exemple de vaccin de ce type, développé par Novavax et fabriqué par Emergent Biosolutions (**Krammer, 2020**).

II.10. Prévention contre la Covid-19

II.10.1. Mesures de lutte sociales

Afin de limiter la propagation de l'épidémie, il est recommandé de suivre plusieurs mesures sociales telles que la réduction des sorties et des visites, l'évitement des régions fortement touchées et des lieux publics bondés, tels que les cinémas, les centres commerciaux, les gares et les aéroports. En respectant ces mesures, chacun peut contribuer à freiner la propagation de l'épidémie et à protéger la santé de tous **(OMS)**.

II.10.2. Mesures de santé individuelles et sociales

La Covid-19 est une maladie très contagieuse, avec un taux de transmission élevé. En l'absence de mesures de protection, une personne infectée peut contaminer au moins trois autres personnes. De plus, une personne contaminée peut être contagieuse sans présenter de symptômes, augmentant ainsi le risque de propagation de la maladie. Pour se protéger contre la contamination, l'OMS recommande de respecter les mesures barrières et la distanciation physique. En appliquant ces mesures, il est possible de réduire la transmission de la maladie et de préserver sa propre santé ainsi que celle des autres **(OMS, 2020)**.

II.10.3. Mesures barrières

L'OMS préconise plusieurs mesures pour prévenir la propagation du virus. Il est recommandé de se couvrir la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir lorsqu'on tousse ou qu'on éternue, et de jeter immédiatement le mouchoir utilisé. Il est également important de se laver régulièrement les mains avec de l'eau et du savon ou une solution hydroalcoolique, d'éviter les contacts étroits avec les autres personnes, et de maintenir une distance d'au moins 1 mètre, surtout si elles toussent, éternuent ou ont de la fièvre. Il est aussi conseillé de ne pas se toucher les yeux, le nez et la bouche car les mains peuvent être en contact avec des surfaces contaminées. Le port de masque est maintenant obligatoire dans la plupart des pays pour se protéger contre la transmission de la maladie **(OMS, 2020)**.

II.10.3.1. Mesures de distanciation physique

La distanciation physique, également appelée distanciation sociale ou éloignement sanitaire, est une mesure non pharmaceutique de contrôle des infections utilisée pour arrêter ou ralentir la propagation de maladies très contagieuses comme le Covid-19. Elle consiste à loigner les individus les uns des autres, surtout en extérieur, afin de réduire les contacts entre

les personnes infectées et celles qui ne le sont pas. L'objectif de cette mesure est de réduire la transmission de la maladie, la morbidité et la mortalité. La distanciation physique est considérée comme l'un des comportements-barrière les plus efficaces pour réduire les risques sanitaires, en particulier pour les maladies transmises par des gouttelettes comme la toux ou les éternuements (**Sohrabi et al., 2020**).

II.10.3.2. Confinement

Le confinement est une mesure visant à réduire les risques sanitaires en obligeant une population à rester dans son domicile ou dans un lieu spécifique sous peine de sanctions économiques ou pénales. Cette stratégie est souvent utilisée lors d'une épidémie de maladie infectieuse afin de limiter les contacts entre les individus et ainsi prévenir la propagation de la maladie (**Altena et al., 2020**).

Pendant la pandémie de Covid-19 en 2020, le terme "confinement" était couramment utilisé pour désigner l'ensemble des mesures d'hygiène et de distanciation sociale mises en place à l'échelle internationale, nationale et locale pour lutter contre la crise sanitaire. L'objectif principal du confinement était de préserver les capacités d'accueil des hôpitaux en ralentissant la propagation du virus dans la population, ce qui permettait d'aplanir la courbe de contagion et d'absorber le nombre de patients nécessitant une hospitalisation intensive. Selon l'OMS, la Chine a réussi à minimiser l'épidémie de Covid-19 grâce à cette mesure de confinement. Le déconfinement commence après la fin de la période de confinement (**Altena et al., 2020**).

Chapitre III :
Épidémiologie du Coronavirus

III. Épidémiologie du Coronavirus

III.1. Définition de l'épidémiologie

Au fil des évolutions sociétales et de l'apparition de nouvelles maladies, l'épidémiologie s'est développée en tant que discipline récente. Cette progression a maintenu la pertinence et l'utilité de l'épidémiologie en tant qu'outil pour identifier et comprendre les maladies et les événements de santé connexes. Depuis son apparition il y a plus d'un siècle, diverses définitions de l'épidémiologie ont été proposées **(Mathilde et al., 2018)**.

En 1978, Lilienfeld a publié un article fondateur sur les définitions de l'épidémiologie, dans lequel il a constaté l'absence de consensus parmi les épidémiologistes quant à la définition de cette discipline. Il a rassemblé 23 définitions préexistantes et a proposé sa propre définition qui décrit l'épidémiologie comme une méthode de raisonnement sur la maladie basée sur l'inférence biologique à partir de l'observation des phénomènes de la maladie dans les groupes de population **(Mathilde et al., 2018)**.

L'épidémiologie est une discipline qui étudie la répartition des problèmes de santé et de maladie dans les populations humaines ainsi que leurs déterminants. Son objectif est de collecter, d'interpréter et d'utiliser des informations pour promouvoir la santé et réduire la maladie. Les concepts fondamentaux de l'épidémiologie sont pratiques et utiles non seulement pour les membres de la direction de la santé du district, mais aussi pour tous les agents de santé **(Vaughan et Morrow., 1991)**.

Les définitions de l'épidémiologie par Monson et Jenicek montrent que cette discipline ne se limite pas à l'étude des épidémies et des maladies contagieuses. Elle englobe également l'analyse de la distribution des maladies et des facteurs qui en déterminent la fréquence, ainsi que l'élaboration de méthodes d'intervention efficaces pour promouvoir la santé et prévenir les maladies. L'épidémiologie prend en compte des phénomènes morbides complexes, en tenant compte de leur dispersion dans le temps et l'espace, ainsi que du caractère multifactoriel des phénomènes étudiés **(Vaughan et Morrow., 1991)**.

III.2. Classification des études épidémiologiques

Il est possible de classer les études épidémiologiques selon différents critères tels que leurs objectifs, la procédure ou la méthode employée, la population étudiée, la chronologie et la durée de l'enquête.

III.2.1. Selon les Objectifs

Les études épidémiologiques peuvent être classées en : enquêtes descriptives qui ont pour objectif de décrire la fréquence et la répartition des maladies dans une population, enquêtes analytiques (ou étiologiques) qui visent à établir un lien de causalité entre un facteur et une maladie, et enquêtes expérimentales, qui évaluent l'efficacité d'une thérapeutique ou d'un programme de santé publique (comme les campagnes de vaccination ou de dépistage) (Nei, 2012).

III.2.2. Selon la méthode employée

Les études épidémiologiques peuvent également être classées en : études d'observation qui consistent à observer l'apparition d'un phénomène morbide dans une population sans intervention, et études d'intervention qui impliquent une intervention sur la population en choisissant d'exposer ou non des personnes à une nouvelle politique de santé (Nei, 2012).

III.2.3. Selon la population étudiée

Les études épidémiologiques peuvent également être classées en : études exhaustives qui portent sur la totalité de la population de l'étude, et études par échantillonnage qui ne portent que sur une partie de la population source (Nei, 2012).

III.2.4. Selon la durée de l'enquête

Les études épidémiologiques peuvent également être classées en : études transversales qui portent sur une investigation de courte durée et permettent d'obtenir une photographie de la population à un moment donné du temps, elles sont également appelées études de prévalence, et études longitudinales quant à elles portent sur une investigation répétée et prolongée sur une période de temps et permettent des études d'incidence (Nei, 2012).

III.2.5. Selon la Chronologie

Les études épidémiologiques peuvent également être classées en : études prospectives qui portent sur le suivi d'une population sur laquelle se produisent des phénomènes de santé qui ne sont pas présents en début de suivi, et études rétrospectives, quant à elles, portent sur la collecte et l'analyse des données sur des événements déjà réalisés avant le début de l'enquête (Nei, 2012).

III.3. Épidémiologie descriptive

L'épidémiologie descriptive est une branche de la science épidémiologique qui se concentre sur la description des caractéristiques et de la distribution des maladies et des problèmes de santé dans une population donnée, sans chercher à en déterminer les causes. Pour y parvenir, elle recueille des données à partir de diverses sources telles que les enquêtes sanitaires, les registres de santé, les systèmes de surveillance et les études transversales. Cette discipline permet d'identifier les tendances et les patterns des maladies et des facteurs de risque dans différents groupes de population, à travers le temps et l'espace, et aide ainsi à déterminer les priorités en matière de santé publique. Selon l'OMS, l'épidémiologie descriptive est l'étude de la répartition des maladies ou des événements de santé dans les populations, ainsi que des facteurs qui influencent cette répartition. En outre, l'épidémiologie descriptive fournit des informations pour évaluer l'efficacité des programmes de santé et pour planifier les politiques de santé en identifiant les groupes à risque et les maladies nécessitant une surveillance particulière. En somme, cette discipline est essentielle pour comprendre la distribution des maladies et des problèmes de santé dans une population donnée, et pour élaborer des politiques de santé adaptées (OMS., 2018).

III.4. Épidémiologie analytique

L'épidémiologie analytique est une branche de l'épidémiologie qui se concentre sur l'étude des causes et des facteurs de risque des maladies et des problèmes de santé dans une population donnée. Elle vise à identifier les facteurs de risque associés à une maladie ou un problème de santé, ainsi qu'à évaluer leur impact sur la santé de la population. L'OMS définit l'épidémiologie analytique comme "l'étude de la relation entre les expositions à des facteurs de risque ou des interventions et les résultats de santé". Cette discipline utilise des méthodes d'analyse statistique pour évaluer la relation entre les facteurs de risque et les résultats de santé, ainsi que pour évaluer l'efficacité des interventions de santé. L'épidémiologie analytique permet de formuler des hypothèses sur les causes des maladies et de déterminer l'efficacité des interventions de santé en termes de prévention et de traitement. Elle est essentielle pour la planification des politiques de santé et pour la prise de décisions en matière de santé publique (OMS., 2018).

III.5. Épidémiologie expérimentale

La branche de l'épidémiologie connue sous le nom d'épidémiologie expérimentale a pour objectif de tester les hypothèses sur les causes des maladies et des problèmes de santé en

menant des études expérimentales contrôlées. Son objectif principal est d'évaluer l'efficacité des interventions de santé et de déterminer les liens de causalité entre les facteurs de risque et les résultats de santé dans une population donnée. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'épidémiologie expérimentale étudie les interventions visant à prévenir ou à traiter les maladies et mesure leur impact sur la santé de la population. Pour évaluer l'efficacité des interventions de santé, elle utilise des méthodes expérimentales, telles que les essais cliniques randomisés. L'épidémiologie expérimentale est essentielle pour évaluer l'efficacité des interventions de santé dans le traitement et la prévention des maladies, ainsi que pour établir des liens de causalité entre les facteurs de risque et les résultats de santé. Elle joue également un rôle important dans la prise de décisions en matière de santé publique et l'élaboration de politiques de santé (OMS, 2018 ; Porta, 2014).

III.6. Épidémiologie du coronavirus

La pandémie de COVID-19, apparue en Chine en décembre 2019, a eu un impact sans précédent à l'échelle mondiale. Elle a mis à rude épreuve les systèmes de santé et les économies nationales. Malgré les mesures prises par les gouvernements pour lutter contre la pandémie, des défis tels que l'apparition de nouvelles variantes du virus continuent d'émerger.

III.6.1. Vagues du coronavirus

Plusieurs vagues de propagation du virus COVID-19 ont marqué la pandémie. La première vague a débuté en décembre 2019 en Chine et s'est rapidement propagée dans le monde entier, atteignant son pic en avril 2020 avec plus de 6 millions de cas et plus de 400 000 décès signalés. La deuxième vague a commencé à la fin de l'été 2020 dans de nombreux pays européens, avec des mesures de confinement ciblées et des restrictions sur les déplacements internationaux. La troisième vague a débuté en 2021 avec des variants plus contagieux du virus, conduisant à une augmentation des cas et des hospitalisations, avec des mesures de confinement plus strictes et une accélération des campagnes de vaccination. Enfin, la quatrième vague a commencé à la fin de l'été 2021, caractérisée par l'augmentation des cas due à la propagation de nouveaux variants du virus, entraînant la réimposition de mesures de confinement et l'intensification des campagnes de vaccination dans certains pays (OMS, 2020).

III.6.2. Évolution de la pandémie au niveau international

L'évolution de la pandémie de COVID-19 au niveau international a causé des millions de décès et des perturbations économiques et sociales importantes. Le total des cas déclarés

depuis le 4 janvier 2020 dans le monde, à la date du dimanche 12 décembre 2021, s'élève à environ 269 millions de cas dont 5,3 millions de décès (létalité 2,0 %). La région OMS des Amériques est toujours la région la plus touchée avec 36,6 % des cas et 44,8 % des décès déclarés dans le monde (létalité 2,4 %) (OMS).

Depuis la semaine 35 de 2021, le nombre de cas de COVID-19 déclarés dans le monde a de nouveau augmenté, en raison de la diffusion du variant Delta qui est présent dans 177 pays et territoires depuis le 14 décembre 2021, ainsi que de l'apparition du variant Omicron qui est présent dans 60 pays et territoires depuis la même date. Toutefois, début décembre, les évolutions diffèrent selon les régions de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). On observe une forte augmentation du nombre de cas en Europe depuis le 5 septembre 2021, liée au variant Delta présent dans les pays d'Europe centrale, de l'Est et de l'Ouest. Les régions des Amériques et d'Afrique connaissent également une augmentation, mais de manière plus limitée depuis la semaine 46 de 2021. La région du Pacifique occidental est en évolution plate, tandis que la région du Sud-Est asiatique enregistre une baisse continue depuis la semaine 30 de 2021 (Fig. 19) (OMS).

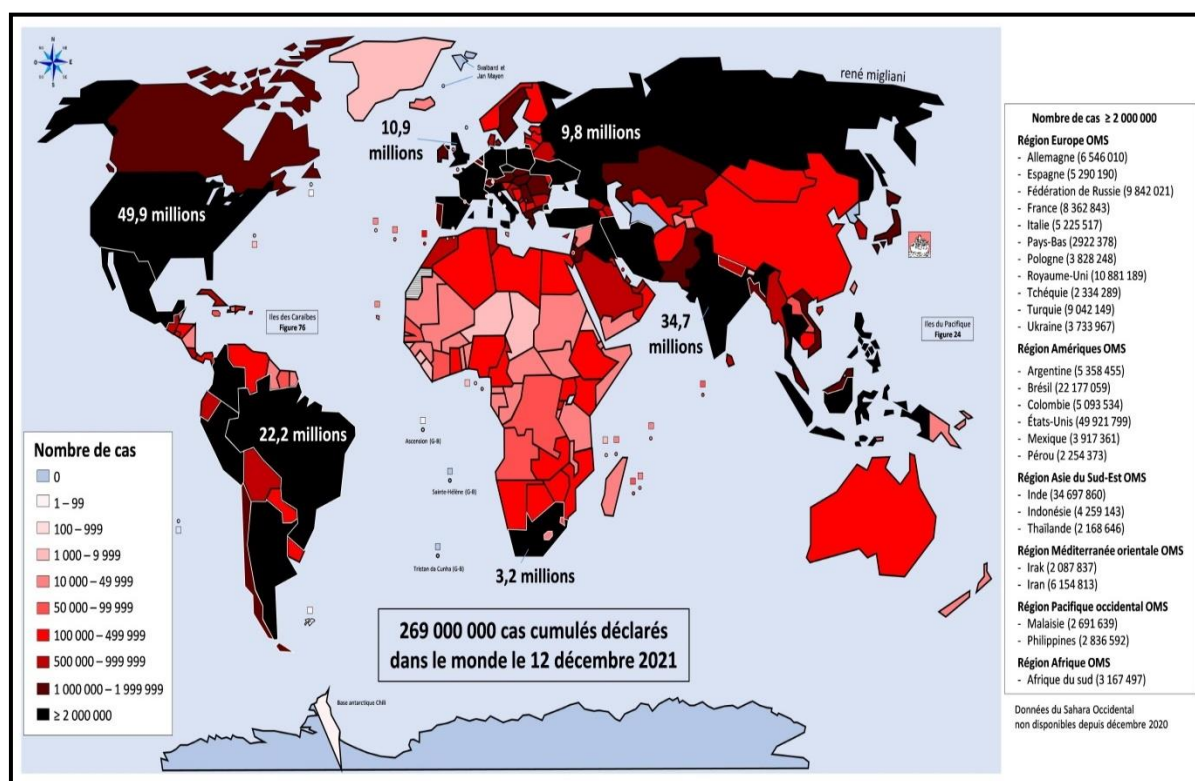
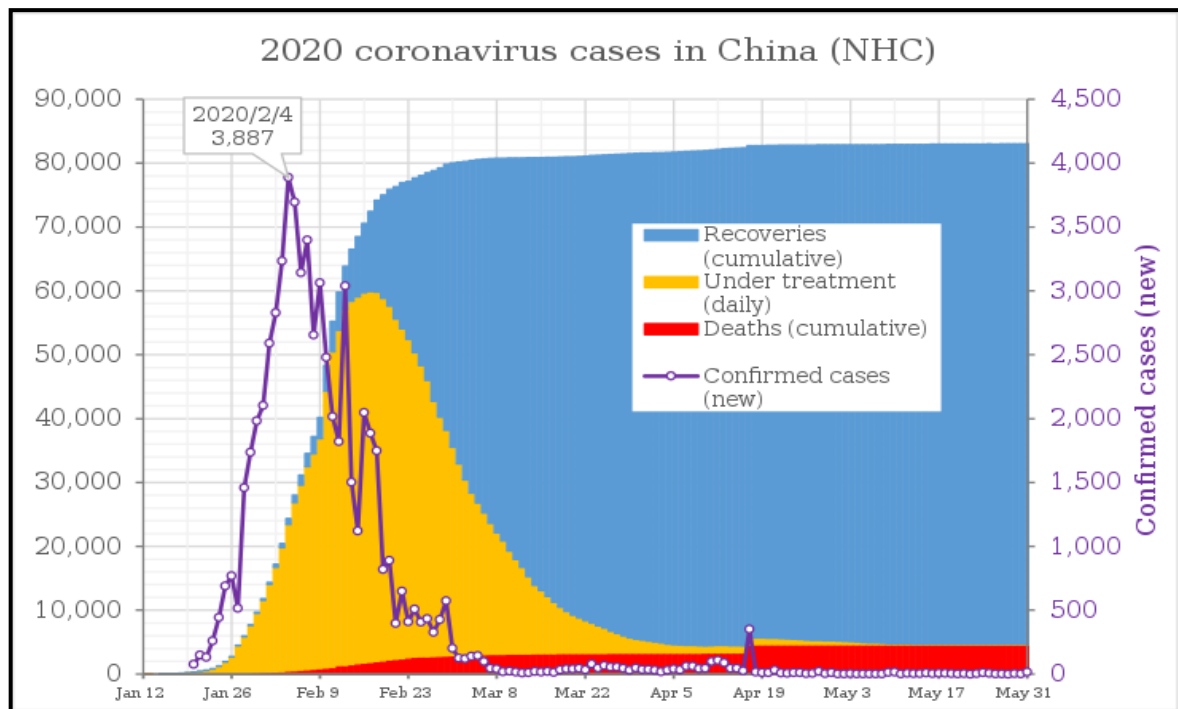


Figure 19 : Cas cumulés de Covid-19 déclarés dans le monde le 12 décembre 2021 (OMS, CD.2021).

Depuis le début de l'année 2021. Il mentionne que plusieurs pays ont commencé à vacciner leur population, mais que l'apparition de nouveaux variants tels que le variant Delta a conduit à des mesures plus strictes dans certains endroits. Le nombre de cas confirmés a fluctué dans le monde entier en fonction des situations épidémiologiques locales et des mesures prises. Les vaccins ont été approuvés pour les enfants dans plusieurs pays, mais la situation continue de fluctuer dans de nombreux pays en 2022 et 2023, avec des augmentations de cas dans certaines régions et des mesures prises pour y faire face. Le nombre total de cas confirmés dans le monde dépasse les 290 millions, avec plus de 5,5 millions de décès signalés **(OMS, 2023)**.

III.6.2.1. En Chine : premier foyer

L'épidémie de COVID-19 a débuté à Wuhan, province du Hubei, en Chine, puis s'est rapidement propagée en Chine continentale (fig. 20), dans les pays voisins et dans le monde entier à partir de janvier 2020. Le 23 janvier, la Chine a ordonné le confinement massif de plus de 50 millions de personnes, le premier du genre dans l'histoire. Le 11 mars, l'Organisation mondiale de la santé **(OMS)** a qualifié la COVID-19 de pandémie. Le 16 mars, l'OMS a signalé qu'il y avait presque autant de cas confirmés en Chine qu'en dehors de la Chine, avec 165 515 cas confirmés dans le monde, dont 81 077 en Chine et 86 438 hors de Chine. Les mesures de confinement strictes ont été prouvées efficaces pour endiguer l'épidémie dès quatre semaines après la fermeture de Wuhan. Le 7 avril, la Chine a enregistré pour la première fois zéro décès en 24 heures, ce qui a permis aux autorités chinoises de commencer à lever les restrictions de déplacement et de ramener lentement la vie à la normale, même dans les provinces les plus touchées **(Flaxman et al., 2020)**.



Nombre des décès cumulés (en rouge), nombre des cas sous traitement (en jaune), nombre de nouveaux cas (en violet), nombre des patients guéris (en bleu)

Figure 20 : Évolution de la pandémie en Chine 31 Mai 2020 (Lauraet al., 2020).

D'après les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), jusqu'à mai 2021, la Chine avait rapporté environ 90 000 cas confirmés et moins de 5 000 décès depuis le début de la pandémie. Néanmoins, certains experts estiment que ces chiffres pourraient être sous-évalués, étant donné que le gouvernement chinois a été accusé de cacher la vraie portée de l'épidémie (Fig. 21) (OMS, 2021).



Figure 21 : Nombre de cas cumulés par million d'habitants de Covid-19 déclarés dans les divisions administratives de Chine le 12 décembre 2021 (OMS, Google Covid).

III.6.2.2. En Asie

Au milieu de janvier 2020, la maladie s'était propagée à d'autres provinces de la Chine en raison des voyages pendant la saison des fêtes du printemps. Le SRAS-CoV-2 a ensuite été transmis à d'autres pays par le biais de voyageurs internationaux, entraînant le premier cas confirmé en Thaïlande le 13 janvier et au Japon quatre jours plus tard, tous deux liés au marché de vente en gros de Huanan Seafood. Au 25 janvier 2020, il y avait eu 2 062 cas confirmés dans 15 pays, dont la Chine, la Thaïlande, Hong Kong, Macao, l'Australie, la Malaisie, Singapour, la France, le Japon, la Corée du Sud, Taïwan, les États-Unis, le Vietnam, le Népal et la Suède. Le 30 janvier 2020, la Chine a signalé une forte augmentation du nombre de cas, atteignant plus de 18 pays, ce qui a incité l'OMS à déclarer l'épidémie de SRAS-CoV-2 comme une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI). Selon les données du 2 novembre 2020, l'Asie du Sud-Est avait enregistré 9 305 253 cas confirmés de COVID-19, avec 144 827 décès liés à la maladie (Fig. 22) (OMS).

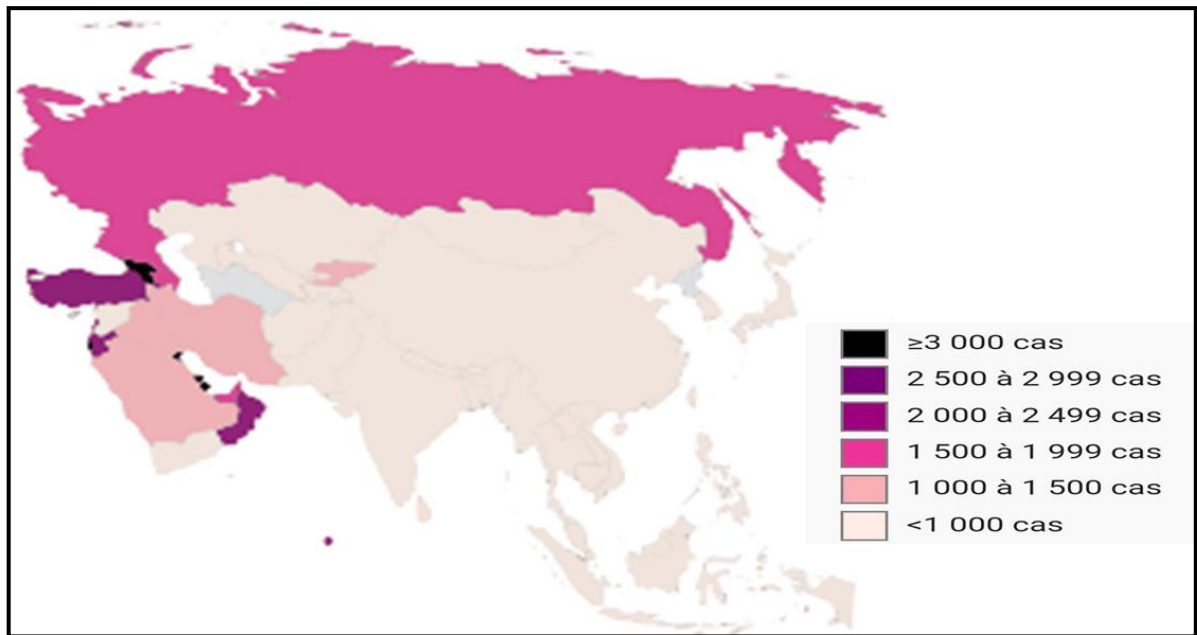


Figure 22 : Cas confirmés cumulés du virus SARS-CoV-2 pour 100 000 habitants en Asie au 10 décembre 2020 (wikimedia.org).

D'après les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le nombre de cas de COVID-19 en Asie a connu une augmentation significative en 2021, passant d'environ 8,7 millions de cas à la fin de 2020 à plus de 14 millions de cas à la fin de mai 2021. Pendant cette période, le nombre de décès est également passé d'environ 150 000 à plus de 210 000. Cependant, certains pays ont été plus durement touchés que d'autres en Asie. Selon les données de l'Université Johns Hopkins, l'Inde a enregistré plus de 28 millions de cas et plus de 300 000 décès liés au COVID-19 en mai 2021, tandis que le Japon a enregistré plus de 700 000 cas et plus de 12 000 décès. Les autres pays les plus touchés en Asie comprennent l'Indonésie, les Philippines et la Thaïlande (OMS, 2021).

III.6.2.3. En Europe : peu préparée

Lors de l'épidémie de COVID-19, presque aucun pays européen n'était suffisamment préparé, malgré une observation des événements en Chine pendant plus d'un mois. En comparaison, les mesures de confinement en Europe n'ont pas été imposées aussi rapidement ni aussi strictement qu'en Chine. Finalement, le 10 mars 2020, tous les pays membres de l'Union européenne ont été touchés par la maladie COVID-19 (Fig. 23). En 2021, l'Europe a connu une situation fluctuante en ce qui concerne la pandémie de COVID-19, avec plusieurs flambées épidémiques dans différentes régions. En début d'année, de nombreux pays ont fait

face à une hausse significative des cas et des décès, tandis que la vaccination a été progressivement mise en place dans toute l'Europe. Au printemps, certains pays ont vu leur situation s'améliorer grâce à l'adoption de mesures de restriction et la progression de la vaccination, tandis que d'autres ont connu une nouvelle hausse des cas et des hospitalisations (OMS).

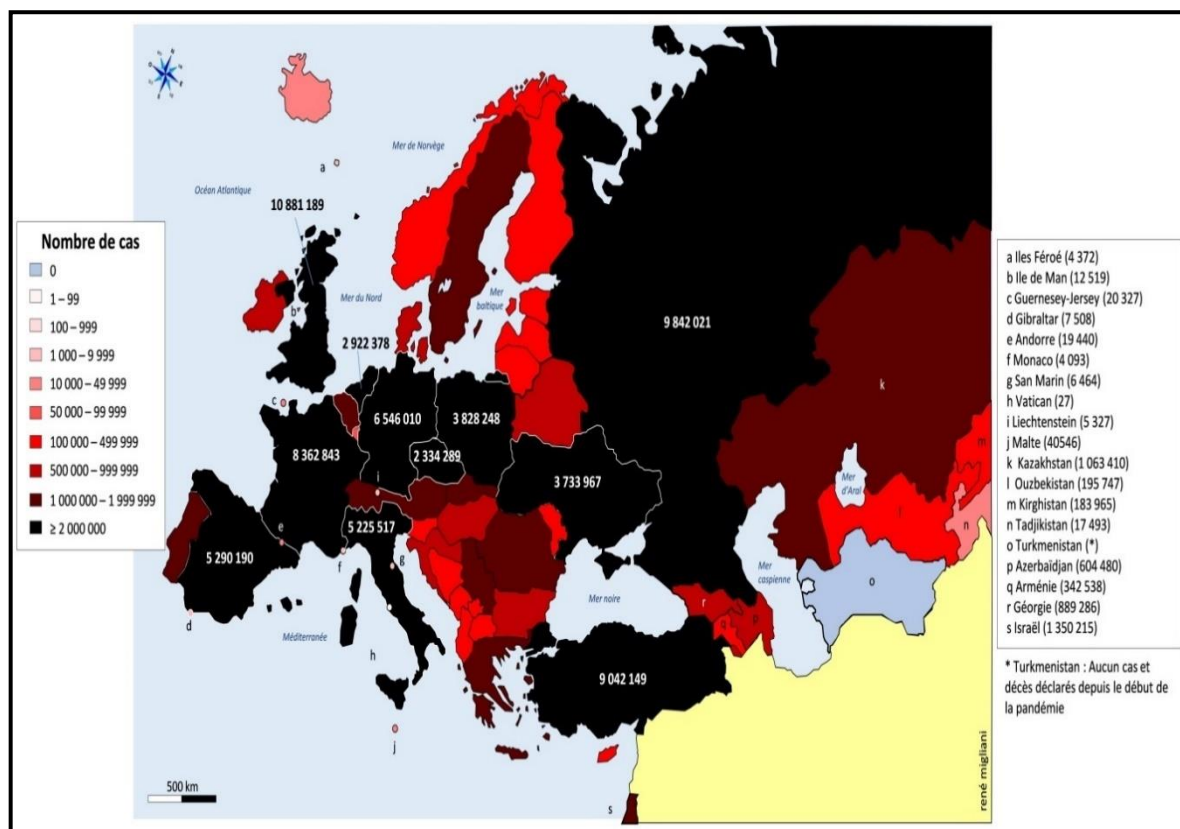


Figure 23 : Nombre de cas confirmés de contamination au COVID-19 en Europe au 12 décembre 2021 (OMS, Santé publique France, Ministères de la Sécurité civile italienne, Worldometer, UJH).

III.6.2.3.1. Italie : Premier pays européen touché

L'Italie a été le premier pays européen touché par la pandémie de COVID-19. Bien que le premier cas local n'ait été détecté que le 20 février, des preuves suggèrent que le virus circulait déjà en janvier 2020 chez des personnes asymptomatiques (Cereda et al., 2020).

La région de Lombardie en Italie a été la plus durement touchée par la pandémie de COVID-19, tandis que les régions du sud ont été relativement épargnées. La surpopulation peut expliquer en partie cette disparité. Contrairement à la France, en Italie, les soins de santé sont gérés au niveau régional. La Lombardie dispose d'un système de santé essentiellement

privé et axé sur les hôpitaux, avec peu de médecins généralistes et de services de proximité. Les patients soupçonnés d'être atteints de COVID-19 ont dû se rendre à l'hôpital même avec des symptômes mineurs, ce qui a entraîné une surcharge des services d'urgence et une propagation accrue du virus (Cereda et al., 2020).

En 2021, l'Italie a connu une diminution significative du nombre de cas et de décès liés à la COVID-19 par rapport aux pics atteints en 2020. Selon l'OMS, au 31 mai 2021, l'Italie avait enregistré plus de 4,2 millions de cas et plus de 127 000 décès liés à la maladie. Toutefois, le nombre de nouveaux cas quotidiens est passé d'un pic de plus de 40 000 cas en novembre 2020 à moins de 4 000 cas en mai 2021, tandis que le nombre de décès quotidiens a diminué de manière significative, passant de plus de 900 décès par jour en 2020 à environ 100 décès par jour en mai 2021 (Fig. 24). Ces améliorations ont été attribuées aux mesures de confinement et de distanciation sociale efficaces mises en place par le gouvernement italien ainsi qu'à la campagne de vaccination en cours. Au 31 mai 2021, plus de 28 millions de doses de vaccin avaient été administrées en Italie. Le gouvernement italien a commencé à assouplir les mesures de confinement et à rouvrir progressivement les entreprises, les écoles et les frontières en 2021, mais certains experts ont averti que ces mesures devaient être prises avec prudence pour éviter une résurgence de la pandémie (OMS.2020).

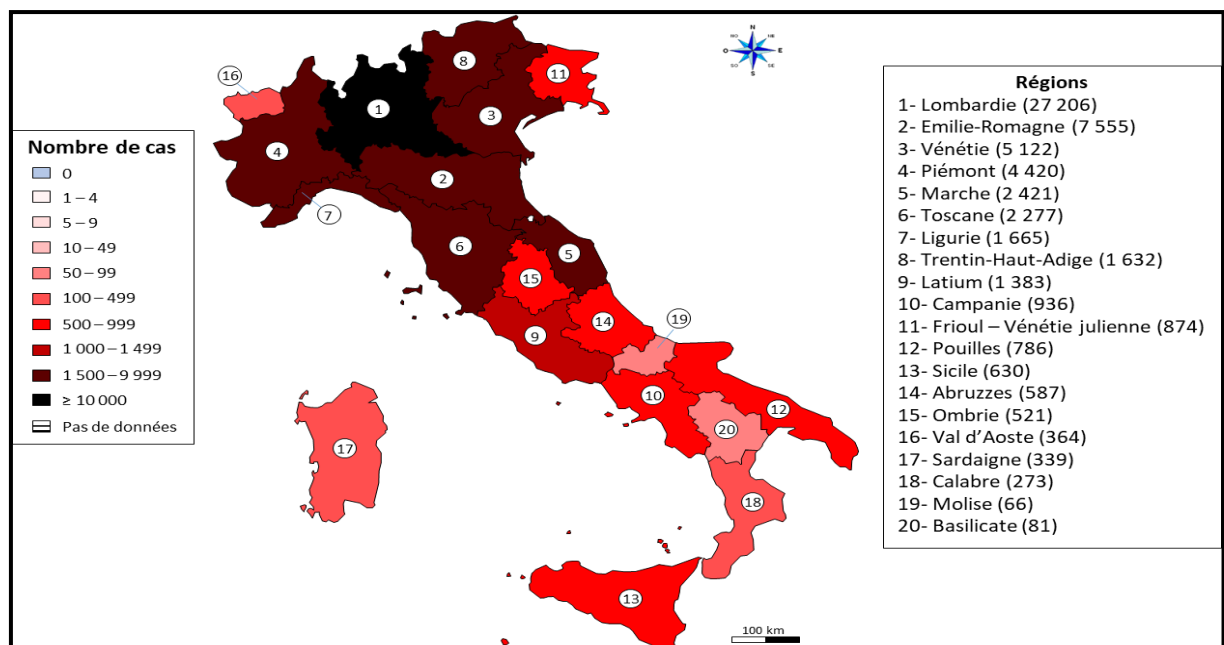


Figure 24 : Cas cumulés de COVID-19 déclarés par les régions d'Italie le 12 mars 2021 (Ministère de la Protection Civile italienne).

III.6.2.3.2. Allemagne : dépistage de masse

Comparativement aux autres pays, l'Allemagne présente un taux de mortalité inférieur, principalement dû à sa pratique extensive de tests de diagnostic (**Stafford, 2020**). Contrairement à d'autres pays qui effectuent un nombre limité de tests sur des patients âgés atteints de maladies graves, l'Allemagne teste tous les cas suspects. Ce modèle est également observé en Corée du Sud, un autre pays qui a un taux élevé de tests et un faible taux de mortalité (**Stafford, 2020**).

En 2021, l'Allemagne a connu une évolution de la pandémie de COVID-19 marquée par une forte augmentation des cas au printemps, suivie d'une stabilisation puis d'une baisse des cas à partir de la mi-avril. Selon l'OMS, l'Allemagne a enregistré plus de 3,6 millions de cas et plus de 87 000 décès liés à la maladie au 31 mai 2021. Le nombre de nouveaux cas quotidiens est passé d'un pic de plus de 30 000 cas en avril à moins de 10 000 cas en mai. Les décès quotidiens ont également diminué, passant de plus de 1 000 en 2020 à environ 100 en mai 2021 (Fig. 25). Ces améliorations ont été attribuées aux mesures de confinement et de distanciation sociale du gouvernement allemand, ainsi qu'à la campagne de vaccination en cours. Cependant, de nouvelles vagues de la pandémie restent possibles et des mesures de confinement locales ont été mises en place dans certaines régions pour lutter contre l'augmentation des cas. Au 31 mai 2021, plus de 40 millions de doses de vaccin avaient été administrées en Allemagne.

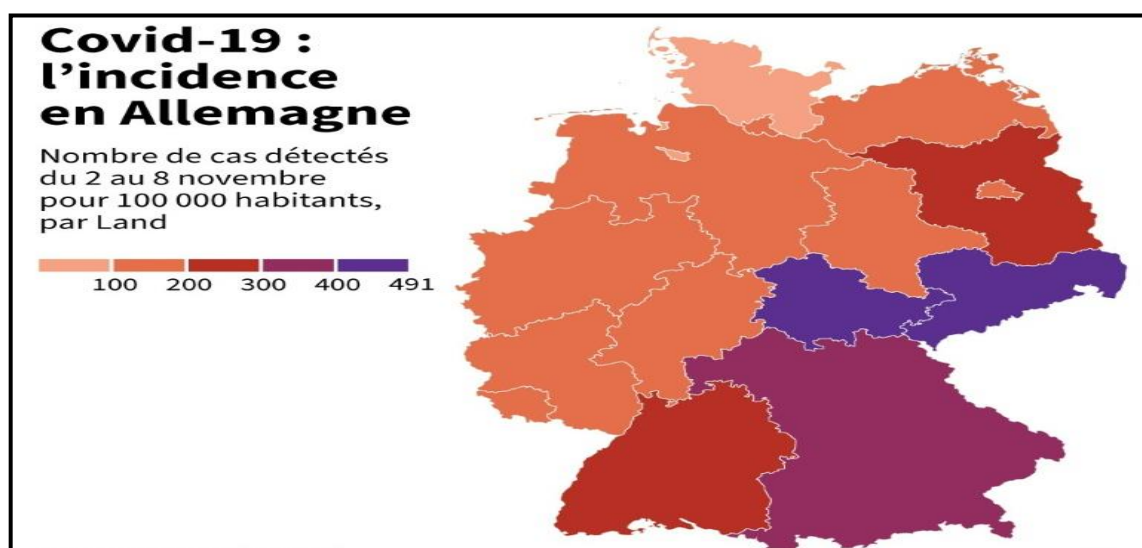


Figure 25 : Nombre de cas confirmés de contamination au COVID-19 en Allemagne au novembre 2021(**institut de Koch 2020**).

III.6.2.3.3. Suède : immunité collective

La Suède a choisi de ne jamais instaurer de confinement strict et de privilégier plutôt une stratégie d'immunité collective, en comptant sur la population pour adopter des mesures individuelles de distanciation sociale et de protection afin de limiter la propagation du SRAS-CoV-2 (**Murray, 2020**).

Au début de l'année 2021, la Suède a connu une deuxième vague de la pandémie de COVID-19, avec une augmentation du nombre de cas et de décès. Contrairement à de nombreux autres pays européens, la Suède n'a pas imposé de confinement strict, mais a maintenu une stratégie de restriction relativement souple, basée sur la recommandation plutôt que la contrainte. En mars 2021, la Suède a été touchée par une troisième vague de la pandémie, causée par l'apparition de nouveaux variants du virus et des rassemblements privés pendant les fêtes de fin d'année. Cependant, depuis avril 2021, la situation en Suède s'est améliorée, avec une diminution des cas, des hospitalisations et des décès (Fig. 26). Selon l'Agence de santé publique suédoise, cette évolution est due à l'impact des mesures de restriction mises en place depuis novembre 2020 et au déploiement de la vaccination. Il est important de souligner que la stratégie suédoise de restriction a été largement critiquée, car elle diffère de celle adoptée par la plupart des autres pays européens. Cependant, certains experts ont souligné que cette approche a permis d'éviter une surcharge du système de santé, tout en ayant un impact économique moindre que les mesures de confinement strict (**OMS, 2021**).

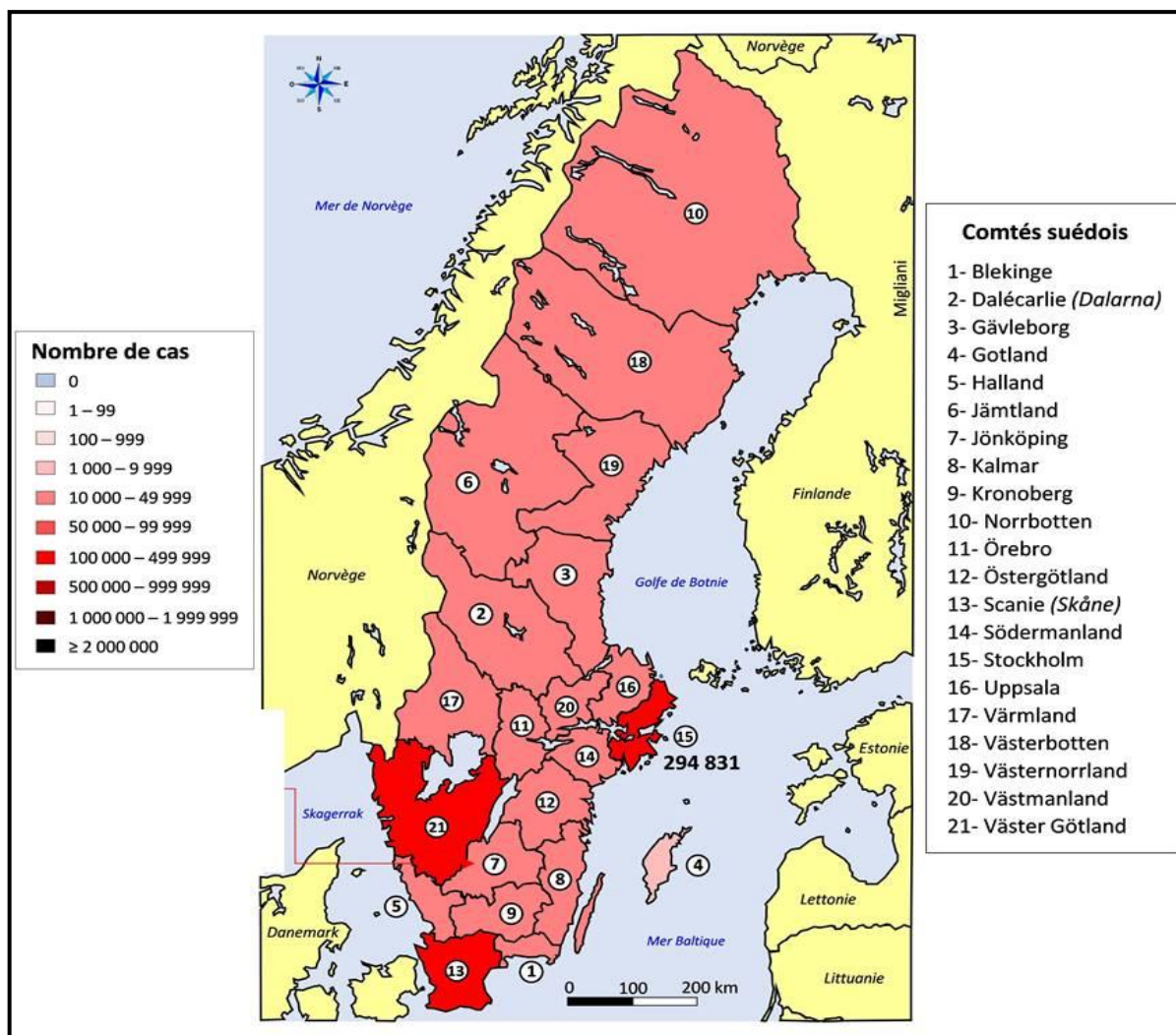


Figure 26 : Nombre de cas cumulés par million d'habitants de Covid-19 déclarés dans les Comtés de Suède le 12 décembre 2021 (OMS, Google Covid).

III.6.2.4. En Amérique

Au 28 février, certains pays d'Amérique du Nord et du Sud, tels que les États-Unis, le Mexique et le Brésil, ont du mal à contenir l'épidémie de COVID-19, principalement en raison de mesures sanitaires limitées. En revanche, il y avait zéro cas d'infection dans un autre pays à cette date précise (Fig. 27) (OMS, 2020).

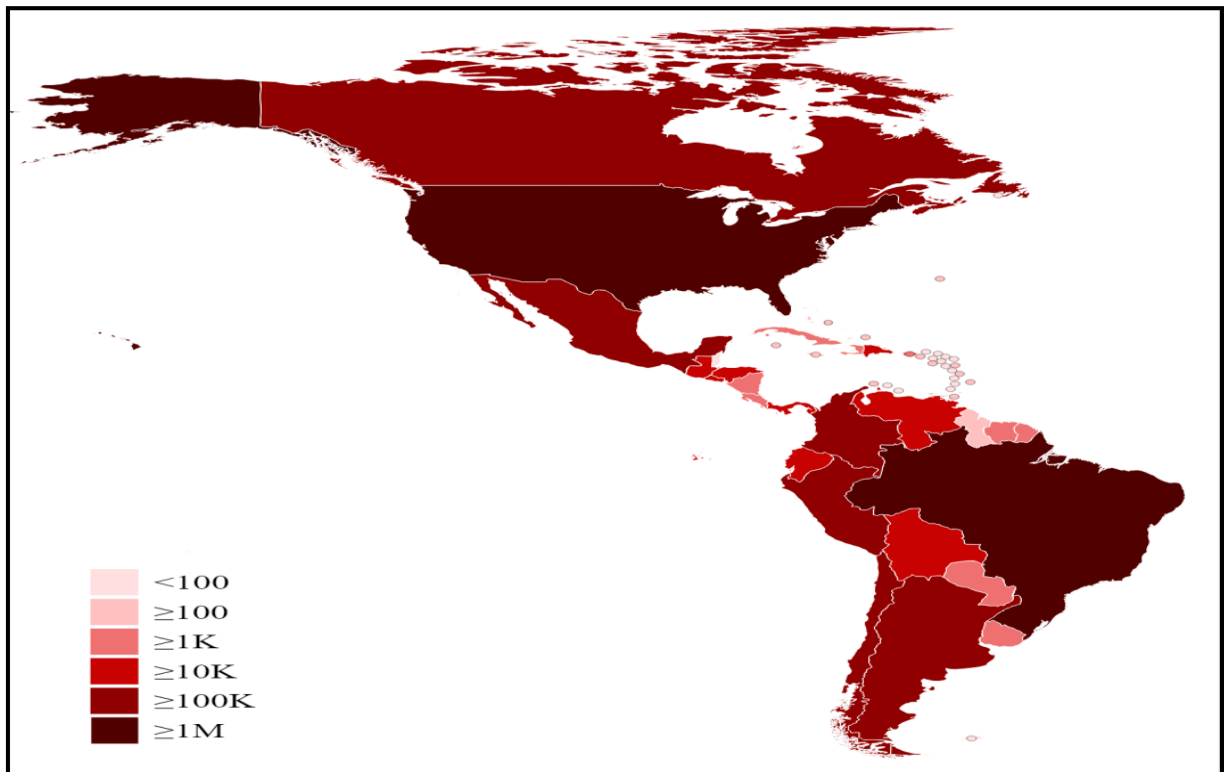


Figure 27 : Pays touchés par la pandémie en Amérique en 2020 (OMS. 2020).

Depuis la semaine 35 du 2021, il y a une diminution des cas et des décès signalés dans cette région de l'OMS. Les huit pays ayant signalé le plus grand nombre de cas de Covid-19 : États-Unis d'Amérique sont toujours (49 921 799 cas déclarés), Canada (1 841 672 cas déclarés), Brésil (22 177 059 cas déclarés), Mexique (3 917 361 cas déclarés), Argentine (5 358 455 cas déclarés), Chili (1 782 804 cas déclarés), Colombie (5 093 534 cas déclarés), Pérou (2 254 373 cas déclarés) (OMS.2021).

III.6.2.4.1. États-Unis : plus grand foyer épidémique

Le nombre de cas quotidiens a augmenté de manière significative aux États-Unis, qui ont connu le plus grand nombre de cas et de décès liés à la COVID-19 (CS, 2021). Au 12 décembre 2021, les États-Unis d'Amérique maintiennent leur position de pays le plus touché par la pandémie, avec 49 921 799 cas déclarés (soit 18,6% du total mondial) et 797 347 décès (soit 15,1% du total mondial) (Fig. 28). Après une diminution des cas jusqu'à la fin d'octobre, il y a eu une nouvelle augmentation des cas liée à la propagation du variant Delta, tandis que la baisse des décès depuis la mi-septembre a été plus lente. La létalité cumulée reste à 1,6%, et la mortalité cumulée déclarée en population est de 2 409 décès par million d'habitants, toujours plus élevée que celle de la France (1 785). Les deux États ayant le nombre le plus

élevé de cas cumulés déclarés sont la Californie (5 155 233) et le Texas (4 388 923). Cinq États ont une mortalité en population supérieure à 3 000 décès par million : le Mississippi, l'Alabama, la Louisiane, l'Oklahoma et l'Arizona (OMS, 2021).

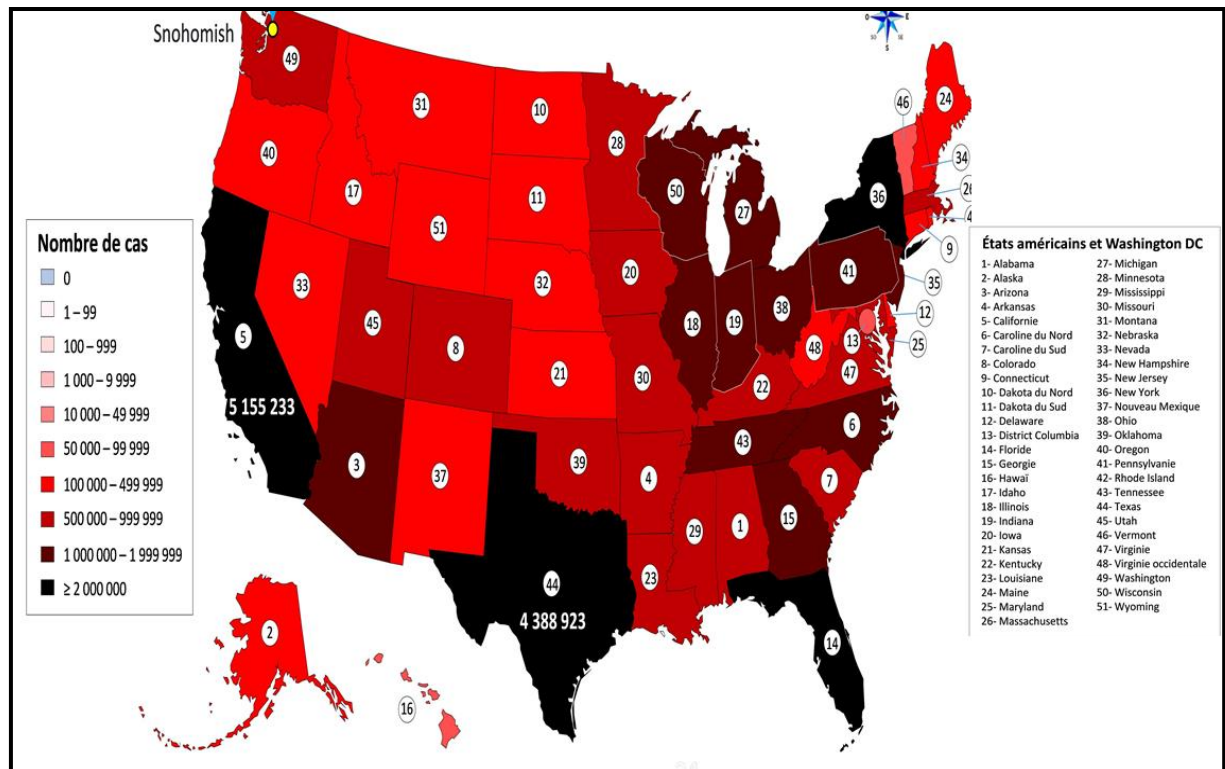


Figure 28 : Nombre de cas cumulés et décès cumulés par million d'habitants de Covid-19 déclarés aux Etats-Unis d'Amérique le 12 décembre 2021 (OMS, Google Covid).

III.6.3. Évolution de la pandémie au niveau continental

Au début de la pandémie de COVID-19, les pays africains étaient censés être durement touchés en raison de la transmissibilité du SRAS-CoV-2 et de la pénurie d'équipements et d'infrastructures sanitaires essentiels. Cependant, ces prévisions ne se sont pas réalisées et l'Afrique semble relativement épargnée par la pandémie, avec une baisse du nombre de cas. Les jeunes constituent la majorité des cas de COVID-19, avec environ 91 % des cas affectant des personnes de moins de 60 ans et plus de 80 % des cas étant asymptomatiques, selon l'OMS. Ce résultat s'explique par divers facteurs socioécologiques tels que la faible densité de population, la mobilité limitée, le climat chaud et humide et la tranche d'âge inférieure en Afrique. Cependant, il convient de noter que certains chiffres

officiels pourraient être sous-estimés en raison de difficultés régionales de déclaration **(OMS, 2020)**.

Depuis l'apparition de la pandémie COVID-19, l'Afrique avait initialement été relativement épargnée. Le premier cas a été signalé en Égypte en février 2020 et à ce jour, tous les 54 pays africains ont été touchés par la pandémie. L'Afrique du Sud a été le pays le plus touché avec près de 726 823 cas confirmés au 2 novembre 2020, tandis que l'Érythrée a enregistré le moins de cas sur le continent avec seulement 469 cas et aucun décès signalé. Les cinq pays africains ayant enregistré le plus de décès étaient l'Afrique du Sud (19 164), l'Égypte (6 247), le Maroc (3 572), l'Algérie (1 949) et l'Éthiopie (1 457). Cependant, il convient de noter que les chiffres officiels pourraient être sous-estimés en raison de difficultés régionales de déclaration **(OMS, 2020)**.

En 2021, la situation de la pandémie de COVID-19 en Afrique a connu une évolution variable. Au début de l'année, de nombreux pays africains ont vu une augmentation des cas et des décès liés au COVID-19, en grande partie en raison de l'assouplissement des mesures de confinement pendant les vacances de fin d'année et de la propagation de la variante B.1.351. Cependant, au fil des mois, de nombreux pays africains ont réussi à maîtriser la propagation du virus grâce à des mesures de santé publique telles que le port de masques, la distanciation sociale et la promotion de l'hygiène des mains, ainsi que la campagne de vaccination en cours. Bien que les campagnes de vaccination aient été lancées dans de nombreux pays africains, les taux de vaccination restent faibles en raison de la pénurie de vaccins **(OMS, 2021)**.

Au 12 décembre 2021, le bilan global cumulé de la pandémie de COVID-19 en Afrique s'établit à 9 153 354 cas et 226 298 décès. L'Afrique du Sud reste le pays le plus touché avec 3 167 497 cas et 90 137 décès, représentant 1 520 décès par million d'habitants (Figures 77-78). Après avoir enregistré aucun cas ni décès liés à la COVID-19 depuis le 8 mai 2020, la Tanzanie a signalé 508 cas le 29 juillet 2021, puis 350 cas et 29 décès le 10 août. À partir du 1er octobre 2021, le pays a enregistré une forte augmentation de cas avec 24 479 cas et 669 décès, suivis de 11 autres déclarations groupées jusqu'au 12 décembre, portant le cumul à 26 309 cas et 734 décès déclarés (Fig. 29) **(OMS, 2021)**.

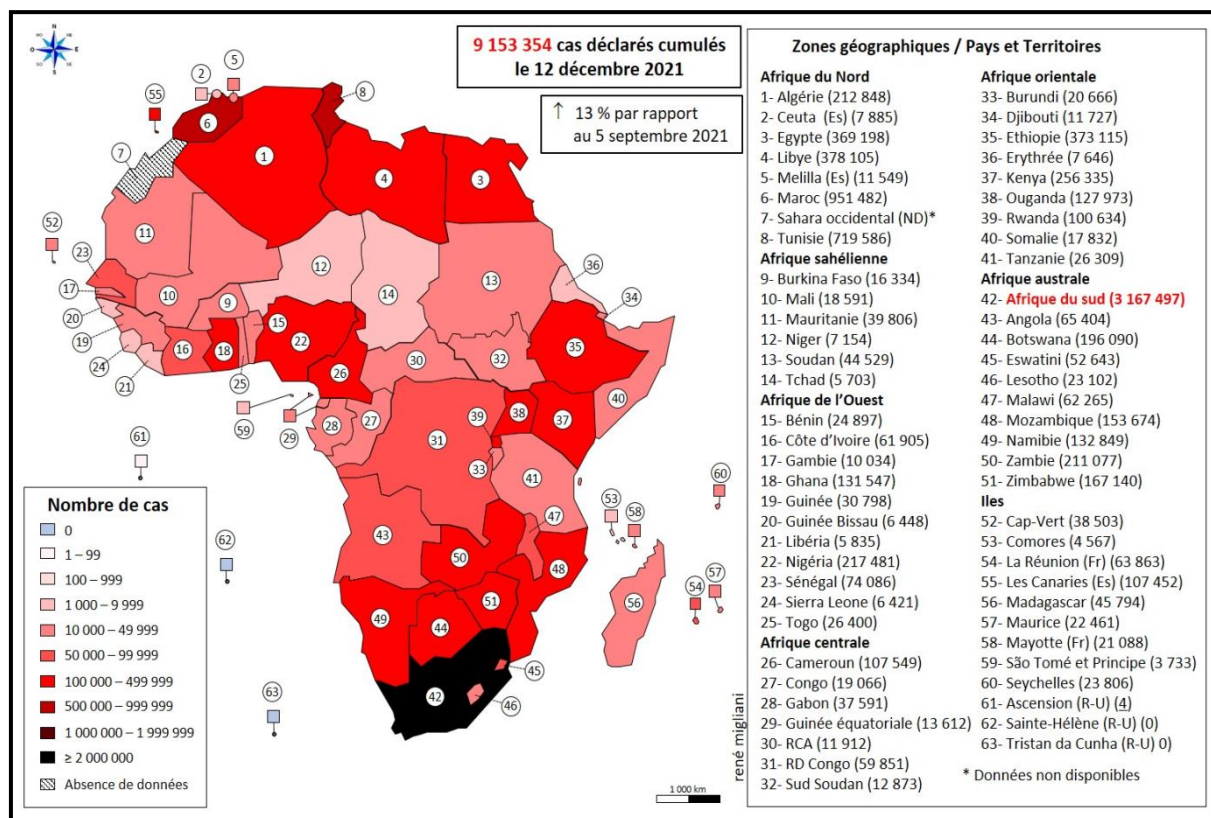


Figure 29 : Nombre de cas cumulés de Covid-19 déclarés en Afrique et dans le sud de l'Océan indien entre le 31 janvier 2020 et le 12 décembre 2021 (OMS, Google Covid).

Au 3 mai 2023, l'Afrique a enregistré plus de 10,8 millions de cas confirmés de COVID-19 et plus de 290 000 décès liés à la maladie, selon les données de l'OMS.

III.6.3.1. En Égypte

Le 14 février 2020, le premier cas de coronavirus a été signalé en Égypte à l'aéroport international du Caire, impliquant un ressortissant chinois. Le 6 mars de la même année, douze nouveaux cas ont été détectés parmi le personnel égyptien à bord du navire de croisière MS River Anuket naviguant sur le Nil de Assouan à Louxor. Le 7 mars 2020, les autorités sanitaires ont annoncé que 45 personnes à bord du navire ont été testées positives et que le navire a été placé en quarantaine sur un quai à Louxor. Vers la fin du mois d'Aout 2020, le nombre des décès dus à la maladie avait atteint environ 5 059 ainsi que le nombre des cas confirmés : 95 834 (A Medhat et El Kassas.2020).

Depuis les flambées sporadiques signalées en Égypte, le nombre de cas de COVID-19 a considérablement diminué. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) au 3 mai 2023, l'Égypte a signalé plus de 678 000 cas confirmés de COVID-19 et plus de 18 000 décès liés à

la maladie (Fig. 30). Les autorités égyptiennes ont pris des mesures pour prévenir la propagation de la maladie, y compris la fermeture des écoles et des universités, la suspension des événements publics, un couvre-feu nocturne et la promotion des mesures de distanciation sociale et de port de masques. En outre, le gouvernement a lancé une campagne de vaccination pour lutter contre la maladie. Cependant, les chiffres pourraient être sous-estimés en raison d'un manque de tests et de données de surveillance. Les mesures de prévention et de contrôle de la maladie demeurent essentielles pour contenir la propagation du virus en Égypte, et la communauté internationale doit continuer à soutenir l'Égypte et d'autres pays dans leur lutte contre la pandémie de COVID-19 (OMS, 2023).

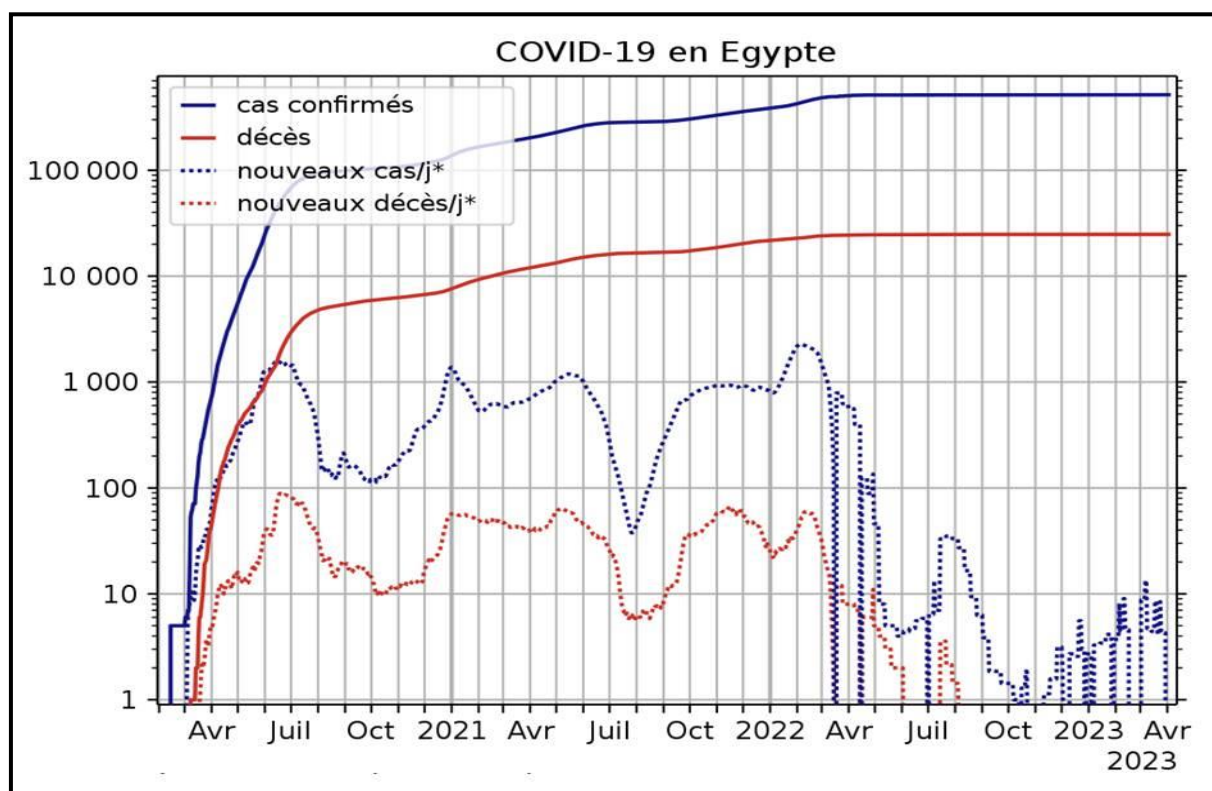


Figure 30 : Évolution de la pandémie en Égypte (OMS, 2023).

III.6.3.2. En Maroc

Le premier cas de COVID-19 a été déclaré au Maroc le 2 mars 2020, suivi du premier décès le 11 mars 2020. Le pays a décrété l'état d'urgence sanitaire le 20 mars, même si le nombre de cas était alors très faible. Depuis lors, la pandémie a connu une évolution relativement maîtrisée, avec un taux de croissance quotidien moyen d'environ 5,5%, une

faible prévalence (moins de 1%) et un taux de létalité moyen de 4% pendant la période de confinement. Après trois mois de confinement strict, le Maroc a progressivement déconfiné par zones à partir du 10 juin 2020, en fonction des indicateurs épidémiologiques. Selon les données publiées par le ministère de la Santé, la veille du déconfinement, le nombre de cas confirmés de coronavirus s'élevait à 8 508, dont 732 cas actifs et 211 décès. Le taux de létalité était de 2,48% et le nombre de personnes guéries a continué à s'améliorer, atteignant 89% des cas infectés (**El youbi**).

Après la levée du confinement, la situation sanitaire a rapidement évolué avec l'apparition de plusieurs foyers de cas dans des milieux industriels et familiaux, entraînant une augmentation du taux d'incidence et du nombre de cas confirmés depuis le début de la crise jusqu'au 1er septembre 2020. À cette date, le Maroc avait enregistré un total de 63 781 cas confirmés sur 1 956 416 prélèvements, avec une incidence cumulée de 172,46 pour 100 000 habitants et une incidence quotidienne moyenne d'environ 342,1 cas (allant de 1 à 1776). Le pic a été atteint le 15 août avec 1776 cas enregistrés en une journée. Entre le début de la crise et le 15 novembre 2020, le Maroc a enregistré 49 800 cas actifs et 4779 décès liés à la COVID-19 (Fig. 31) (**El youbi**).

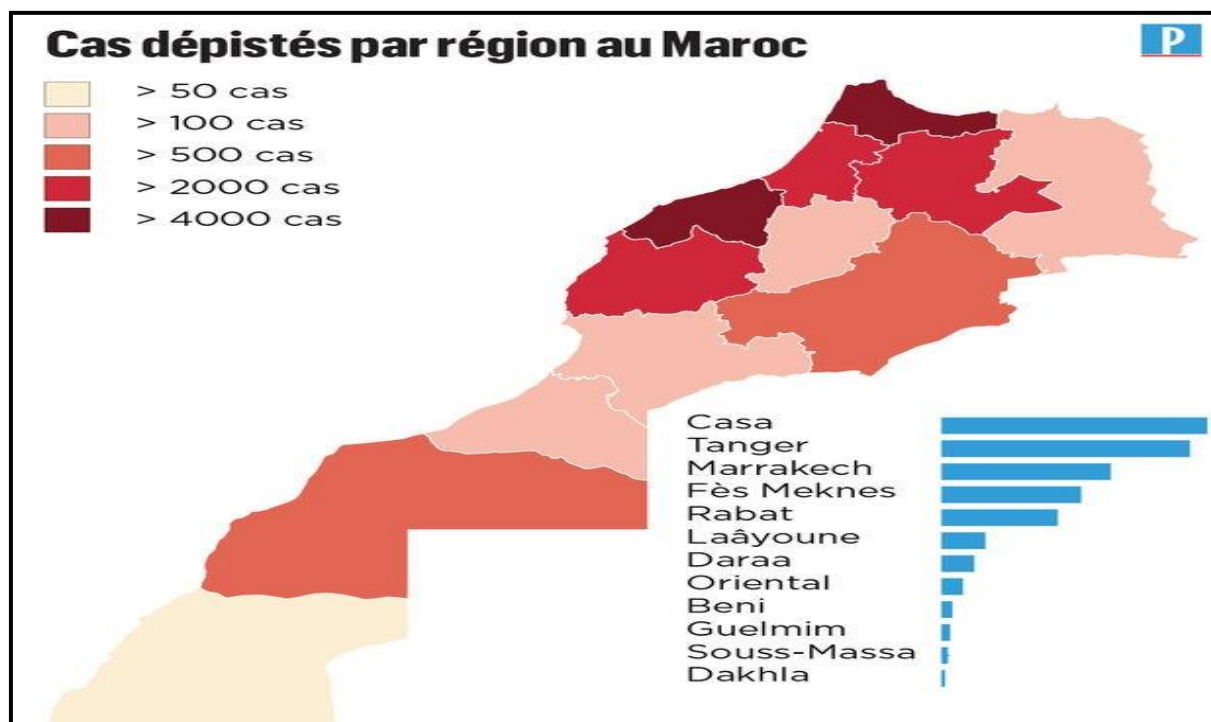


Figure 31 : Cas confirmés de contamination au COVID-19 en Maroc (Site officiel du ministère de la Santé, 2020).

Au 20 janvier 2021, les données du Ministère de la Santé indiquent un nombre total de 462 542 cas positifs et 8043 décès liés au virus. D'après les dernières données de l'OMS en date du 3 mai 2023, le Maroc a enregistré plus de 1,6 million de cas confirmés de COVID-19 et plus de 19 000 décès liés à la maladie (Fig. 32). Le gouvernement marocain a pris des mesures pour freiner la propagation du virus, telles que la fermeture des écoles et des universités, la suspension des événements publics, l'imposition d'un couvre-feu nocturne et la promotion des mesures de distanciation sociale et du port de masques. En outre, une campagne de vaccination a été lancée pour lutter contre la maladie (OMS, 2023).

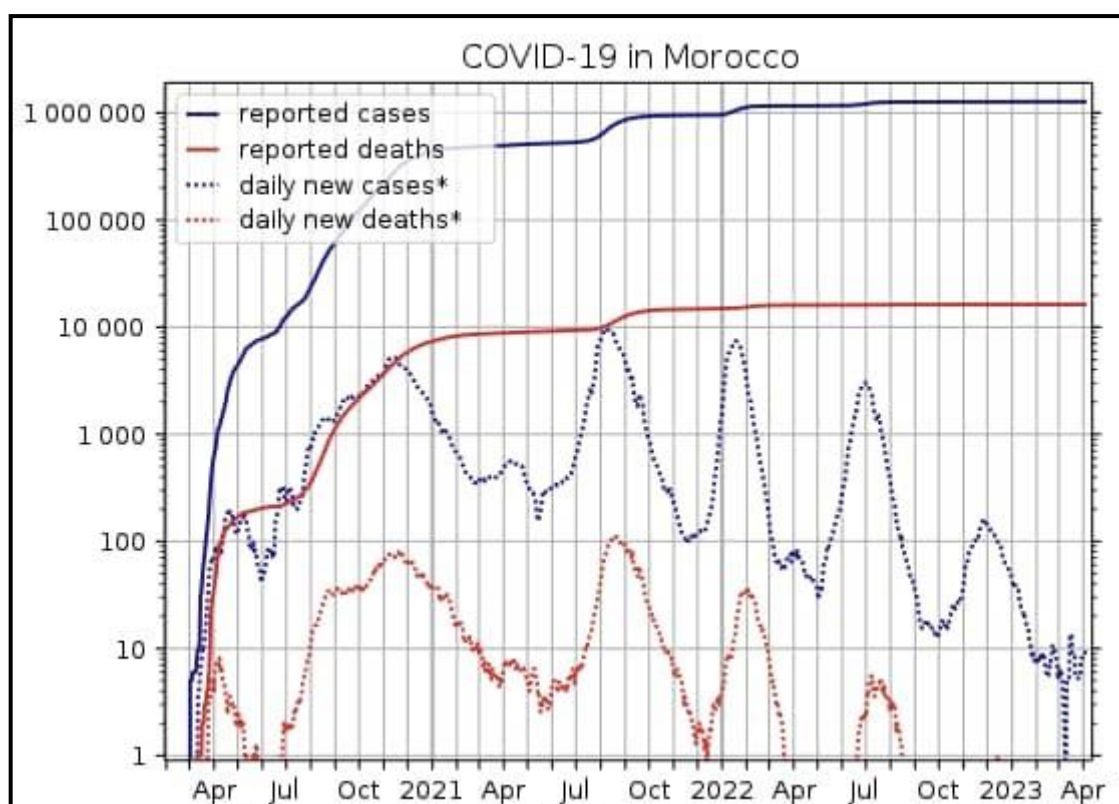


Figure 32 : Évolution de la pandémie en Maroc (OMS, 2023).

III.6.4. Évolution de la pandémie au niveau national

En 2020, l'Algérie a enregistré 42 619 cas de COVID-19 (OMS, 2020), ce qui l'a placé parmi les pays les plus touchés d'Afrique, aux côtés de l'Afrique du Sud, de l'Égypte, du Nigeria, du Maroc et du Ghana (Fig. 33). En outre, l'Algérie se classe troisième en termes de décès après l'Afrique et l'Égypte.

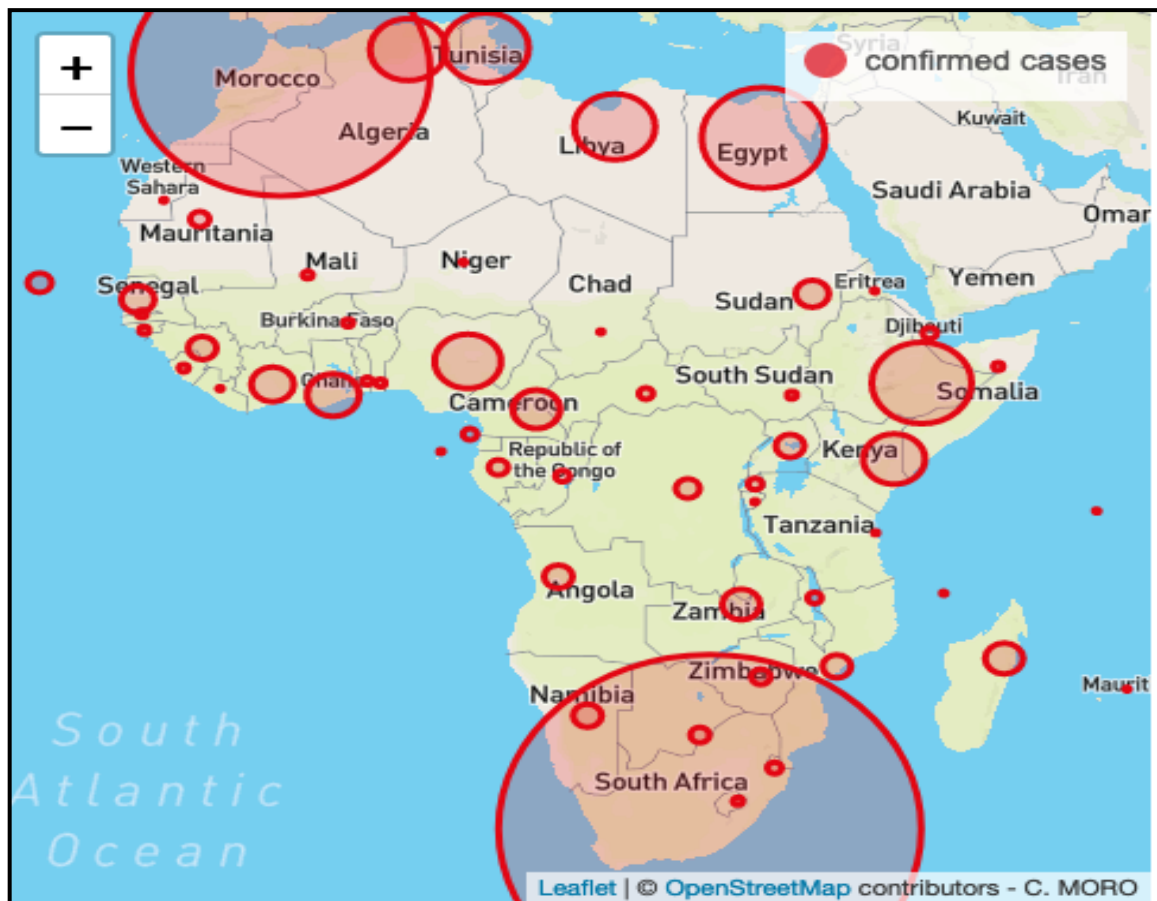


Figure 33 : Cartographie des personnes contaminées par le Covid-19 en Afrique au 8 novembre 2020 (site Covid-19 Africa).

III.6.4.1. Premiers cas recensés en Algérie

Le premier cas signalé en Algérie était celui d'un ressortissant italien, qui a été identifié le 25 février 2020 dans une base de vie à Hassi Messaoud dans la wilaya d'Ouargla (Hannoun et al., 2020).

Le vendredi 28 février 2020, une structure médicale privée a contacté la cellule d'alerte du Ministère de la Santé et de l'Action Sociale au sujet d'un patient étranger présentant des symptômes tels que de la fièvre, un mal de gorge et des maux de tête, correspondant à la définition d'un cas possible de COVID-19. Une équipe a été dépêchée sur place pour mener des investigations et effectuer des prélèvements. Le 2 mars 2020, un nouveau foyer a été identifié dans la wilaya de Blida après qu'une alerte a été lancée par la France suite à la confirmation de deux cas de COVID-19 chez des citoyens algériens résidant en France et ayant séjourné en Algérie. Au début, il y avait une augmentation lente du nombre de nouveaux cas confirmés par jour, indiquant que le virus se propageait. Cependant, l'Algérie a

connu une hausse significative du nombre de nouveaux cas confirmés dès le début du mois d'avril, comme le montre le graphe ci-dessous, qui indique également un pic de décès au début d'avril, avec un taux de mortalité d'environ 13%. Ce taux a ensuite diminué de manière significative pour atteindre 6% au début du mois de juin jusqu'au mois d'août (Fig. 34) (Nguessan et al., 2020).

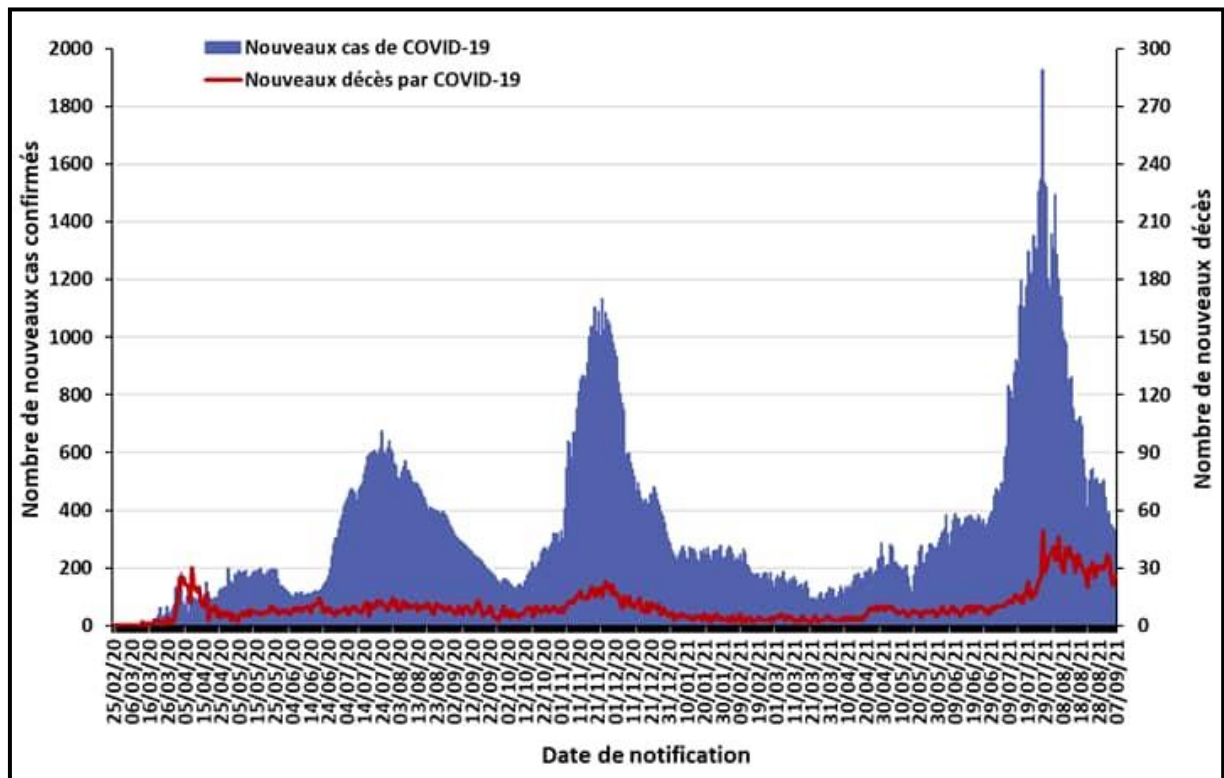


Figure 34 : Évolution du COVID-19 du 25 février 2020 au 07 septembre 2021 en Algérie (OMS, 2021).

III.6.4.2. Évolution de la maladie en Algérie

Le 01 novembre 2020, l'Algérie avait enregistré un total de 58 272 cas confirmés de COVID-19 par PCR, avec 1 973 décès, un taux d'incidence de 132,74/100 000 habitants et un taux de létalité de 3,39%. Bien que des cas confirmés de COVID-19 aient été signalés dans l'ensemble du pays, il y a une concentration importante de cas dans les wilayas du nord de l'Algérie (Fig. 35).

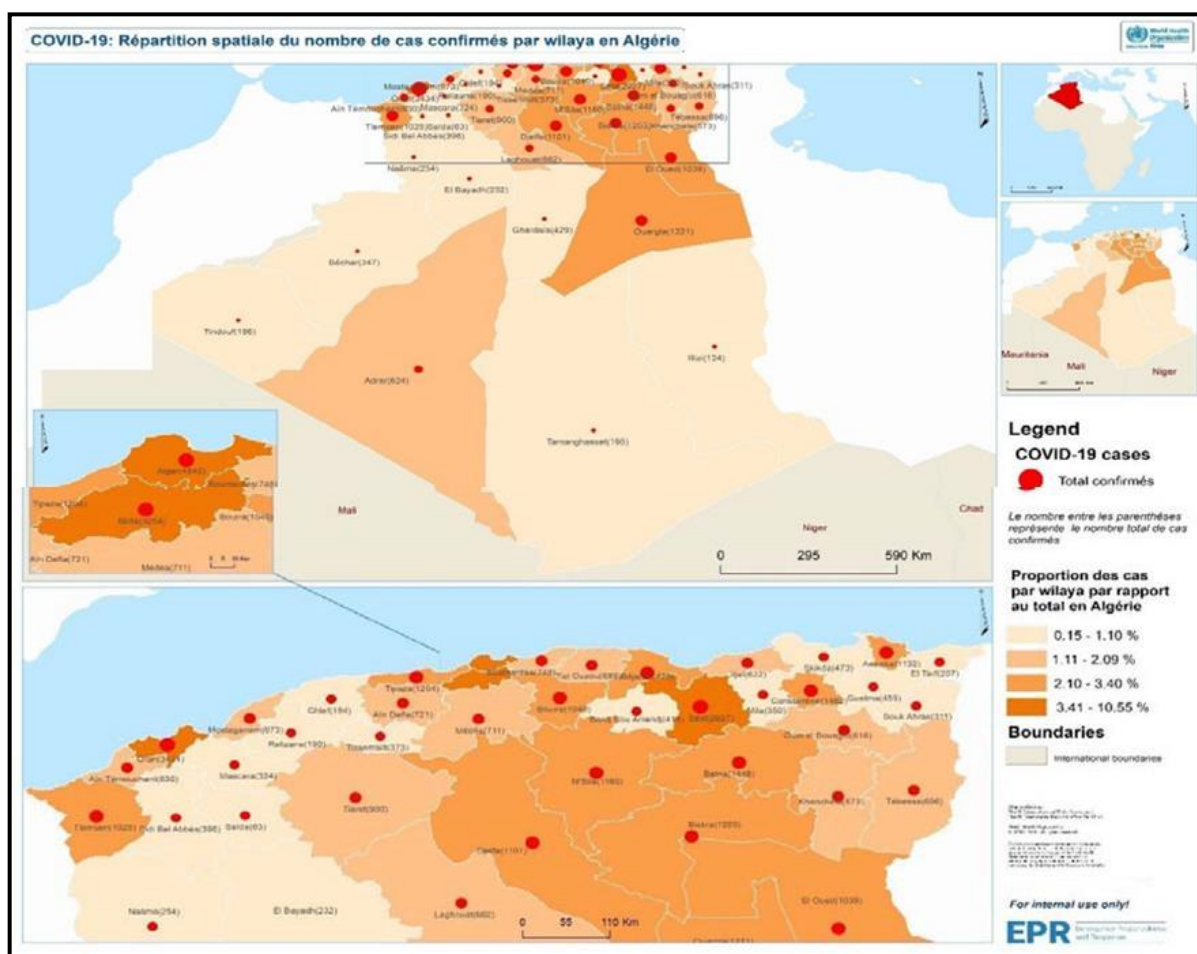


Figure 35 : Répartition spatiale du nombre de cas confirmés et décès de COVID-19 par wilaya au 03 juillet 2020 en Algérie (OMS, 2020).

Depuis le mois de juillet 2021, l'Algérie est confrontée à une troisième vague de COVID-19, principalement causée par la propagation du variant Delta qui est plus contagieux et plus virulent que les précédentes souches du virus, et une relaxation des mesures de protection et de distanciation sociale. Cette situation a entraîné une augmentation de la mortalité en Algérie, due à la progression rapide du nombre de cas de COVID-19 et à l'augmentation du taux de mortalité (Fig. 36) (OMS, 2021).

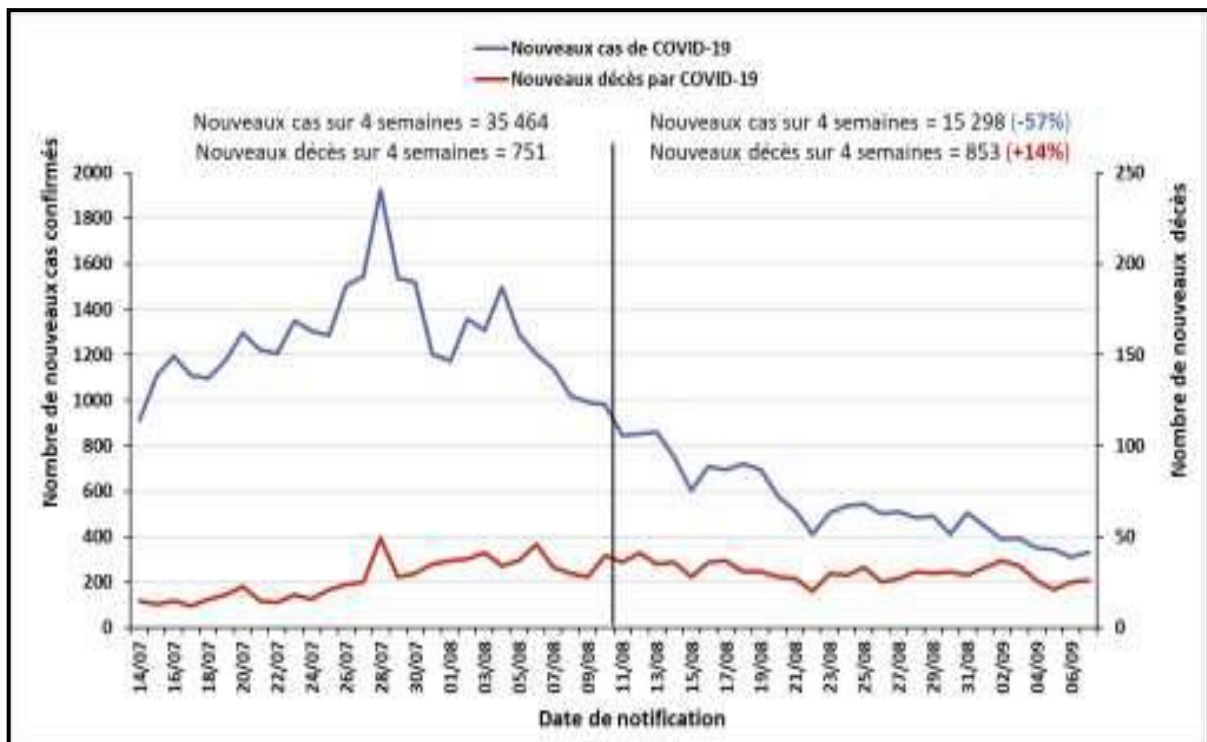


Figure 36 : Évolution du nombre quotidien de nouveaux cas confirmés et nouveaux décès par COVID-19 en Algérie du 12 juillet au 07 septembre 2021 (OMS, 2021).

L'Institut Pasteur d'Algérie a mené des activités de surveillance des variants du virus SARS-CoV-2 en effectuant le séquençage haut débit des prélèvements reçus de différentes wilayas. Les données obtenues ont révélé plusieurs éléments. Les résultats préliminaires pour la période allant de mars à mai 2021 ont montré que le variant Eta (B.1.525) était dominant au début (66,67 % en mars), mais qu'il a été rapidement remplacé par le variant Alpha (B.1.1.7) (64,99 % en mai). De plus, le variant Delta (B.1.617.2) (VOC ou variant préoccupant) connu pour sa forte contagiosité, était présent en faible proportion (2 à 5 % en mai) en compagnie d'un autre variant appelé "A.27" (IPA, 2021).

Tableau 7 : Distribution des différents variant séquencés entre les mois de mars et mai 2021 en Algérie (IPA, 2021).

Pango lineage (WHO label)	Mars	Avril	Mai
B.1.1.7(Alpha)	33.33 %	48.39%	64.99%
B.1.525(Eta)	66.67%	45.97%	27.96%
A.27	0%	4%	3%

Entre le 25 février 2020 et le 12 février 2022, l'Algérie a recensé 503 cas confirmés et 12 décès (Fig. 37). Le 3 février 2022, dans le cadre de la gestion de la crise sanitaire due à la pandémie de COVID-19, Le président de la République, Abdelmadjid Tebboune, a annoncé le jeudi 3 février 2022 la levée de la fermeture des établissements scolaires à partir du dimanche 6 février 2022. Cette décision a été prise en respectant le protocole sanitaire approuvé par le comité scientifique, ainsi qu'en accélérant la vaccination du personnel de l'éducation nationale (OMS.2022).

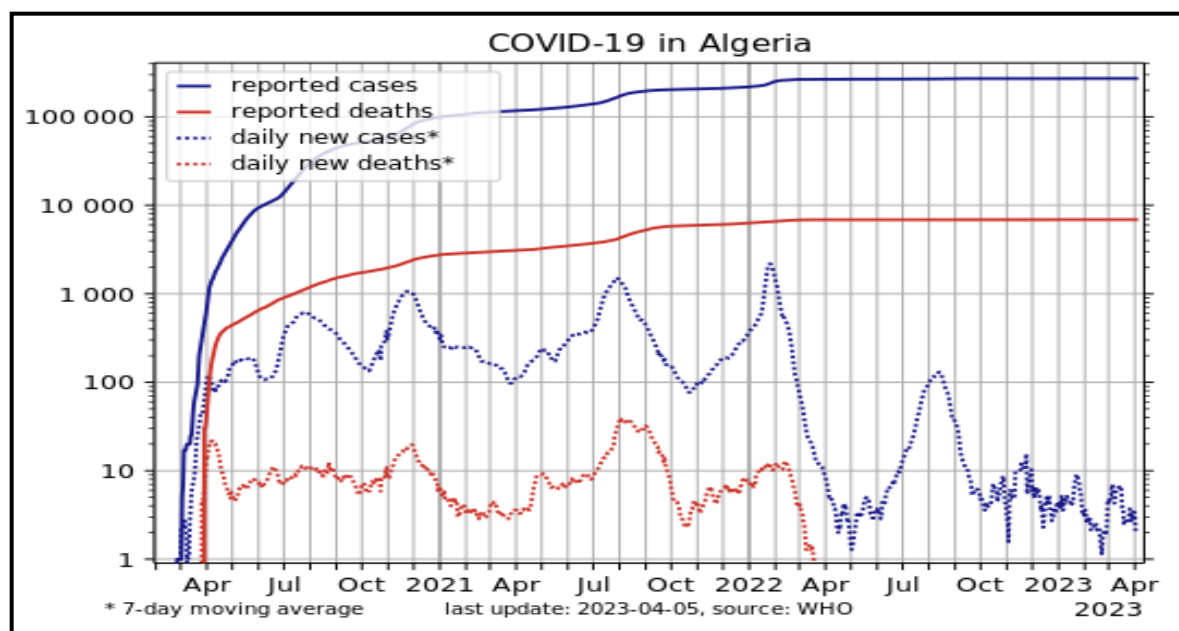


Figure 37 : Évolution de la pandémie en Algérie (OMS, 2023).

Chapitre IV :
Covid 19 et troubles de coagulation

IV. Covid 19 et troubles de coagulation

IV.1. Définition de l'hémostase

L'hémostase désigne le mécanisme naturel qui englobe tous les phénomènes destinés à restreindre les saignements au niveau d'une lésion des vaisseaux sanguins (**Sarro, 2002**).

L'hémostase englobe l'ensemble des mécanismes qui contribuent à maintenir le sang dans un état fluide en arrêtant les saignements ou en prévenant la formation de caillots sanguins. On distingue généralement trois phases distinctes : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse (Fig. 38). L'activation de ces trois étapes se produit simultanément lors du déclenchement du processus d'hémostase (**Sébastien et François, 2010**).

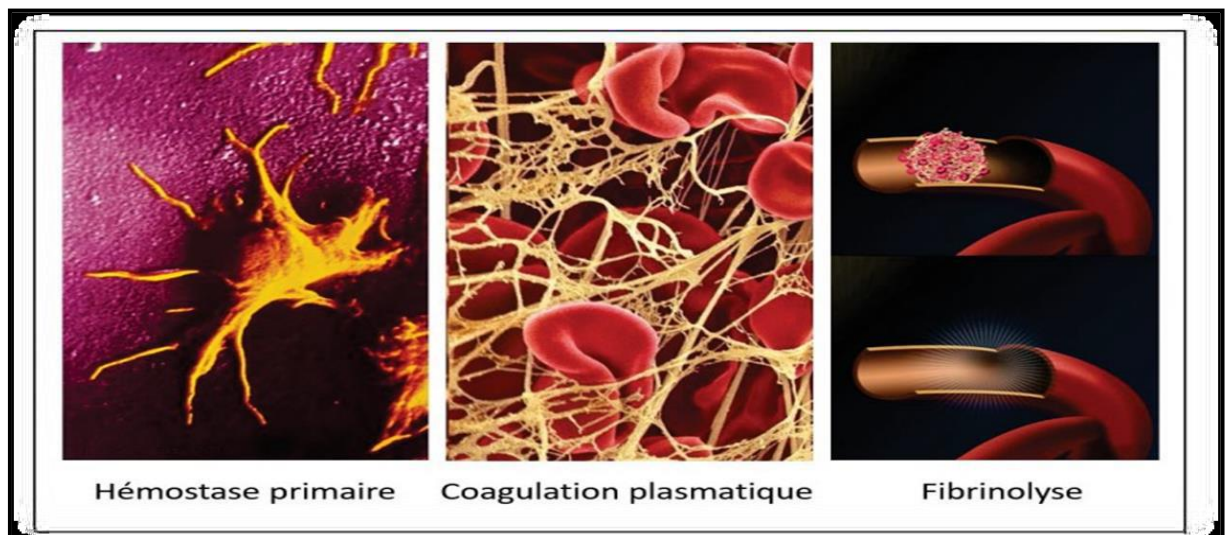


Figure 38 : Les trois principales étapes de l'hémostase (**Sinegre, 2021**).

L'objectif de l'hémostase, qui est une réponse physiologique à une lésion de la paroi d'un vaisseau sanguin, est de sceller la fuite et d'arrêter le saignement tout en perturbant le moins possible l'écoulement sanguin normal à l'intérieur des vaisseaux. Le processus hémostatique est déclenché lorsque le facteur VII (FVII) ou sa forme active, le FVIIa, présent dans le sang, se lie au facteur tissulaire extravasculaire (TF) exposé au site de la lésion vasculaire. Le complexe FVIIa:TF active le facteur X (FX) en FXa, qui convertit ensuite une petite quantité de prothrombine en thrombine, une enzyme clé de la coagulation. Cette première génération de thrombine initie la formation de fibrine et, en association avec le FXa,

entraîne une rétroaction positive pour activer les protéines cofacteurs essentielles, le facteur V (FV) et le facteur VIII (FVIII) (**Charles Hsu et al., 2021**).

Au début de l'hémostase, la quantité limitée de thrombine produite ne suffit qu'à amorcer la réponse à la lésion. En plus d'activer le FX, le complexe FVIIa/TF convertit également le FIX en FIXa (Figure 1). Le FIXa, en association avec son cofacteur, le FVIIIa, maintient la production de thrombine pendant des heures à des jours après la lésion grâce à l'activation prolongée du FX. L'importance de cette voie dans l'hémostase est mise en évidence par les troubles de saignement graves qui se produisent en cas de déficience héréditaire en FVIII ou en FIX (respectivement l'hémophilie A et l'hémophilie B) (**Brummel-Ziedins et al., 2009**).

Le rôle du FXI dans l'hémostase est considéré comme relativement mineur. Cependant, chez certaines personnes, il est nécessaire pour arrêter les saignements de certains types de lésions. Au cours de l'hémostase, il est supposé que la thrombine convertit le FXI en FXIa, ce qui renforce la coagulation en activant le FIX (Figure 1). Le FXI est particulièrement important en cas de lésion de l'oropharynx et des voies urinaires. Les saignements chez les patients atteints de déficience congénitale en FXI sont relativement légers par rapport à ceux observés dans l'hémophilie A ou B, et les saignements spontanés dans les muscles ou les articulations, ainsi que les saignements intracrâniens ou gastro-intestinaux potentiellement mortels observés dans l'hémophilie A ou B, ne sont pas caractéristiques de la déficience en FXI (**Charles Hsu et al., 2021**).

IV.1.1. Hémostase primaire

La première étape d'urgence du contrôle hémorragique consiste en la formation d'un thrombus plaquettaire, qui se produit généralement dans un délai de 3 à 5 **minutes** (**Boneu et Cazenave, 1997 ; Sampol et al., 1995**). L'hémostase primaire est le processus qui conduit à la formation initiale d'un caillot sanguin plaquettaire ou "clou plaquettaire" pour boucher une brèche vasculaire. Elle est constituée de deux étapes distinctes : le temps vasculaire et le temps plaquettaire (**Bellucci, 2006**).

IV.1.1.1. Principaux acteurs de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire repose sur la coordination de différents éléments. Tout d'abord, les cellules endothéliales jouent un rôle crucial en étant responsables de la synthèse de plusieurs composants essentiels, tels que le facteur de Von Willebret, la prostacycline (PGI₂), le facteur tissulaire, la thrombomoduline, l'activateur du plasminogène (tPA) et son inhibiteur

(PAI). Parallèlement, les plaquettes, également connues sous le nom de thrombocytes, jouent un rôle central dans la prévention et l'arrêt des saignements. Elles sont activement impliquées dans le processus d'hémostase et ont une durée de vie d'environ une semaine (Schved, 2007). Le facteur de Von Willebret, un polymère composé de multimères de poids variable, est synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes. On le retrouve à la fois dans le plasma et les plaquettes, et il circule en étant lié au facteur antihémophilique A (facteur VIII) dans le plasma **(De Revel et Doghmi, 2003)**. Enfin, le fibrinogène, une protéine soluble produite par le foie, joue un rôle crucial dans l'agrégation des plaquettes. En formant des ponts moléculaires entre les plaquettes, le fibrinogène favorise la formation d'agrégats plaquettaires et contribue ainsi à l'hémostase primaire **(Belluci, 2002)**.

IV.1.1.2. Principales étapes de l'hémostase primaire

IV.1.1.2.1. Temps vasculaire

La phase vasculaire désigne une vasoconstriction réflexe qui se produit immédiatement après une lésion, mais qui est de courte durée. Cette vasoconstriction permet de modifier les conditions hémodynamiques locales, entraînant une diminution du flux sanguin au site de la lésion et une concentration des différents éléments cellulaires et plasmatiques impliqués dans l'hémostase **(Marguerie, 1986)**.

IV.1.1.2.2. Temps plaquettaire

Le temps plaquettaire désigne l'implication directe des plaquettes sanguines dans le processus de réparation de la lésion endothéliale **(Marguerie, 1986)**.

IV.1.1.2.2.1. Adhésion au sous endothélium

Lorsqu'il y a une brèche vasculaire, les plaquettes s'attachent aux structures sous-endothéliales (en particulier le collagène) grâce au facteur von Willebret (FVW). Ce FVW, qui est une glycoprotéine de haut poids moléculaire, est présent dans le plasma ainsi que dans les inclusions intra-cytoplasmiques des plaquettes et des cellules endothéliales. Le FVW se lie aux complexes glycoprotéiques GPIb-IX qui se trouvent à la surface de la membrane plaquettaire, déclenchant ainsi l'activation des plaquettes **(Elalamy, 2007)**.

IV.1.1.2.2.2. Activation et sécrétion plaquettaire

Une fois activées, les plaquettes subissent un changement de forme qui les conduit à émettre des pseudopodes, augmentant ainsi leur surface d'interaction, et libèrent le contenu de leurs granules. Ces granules contiennent des protéines telles que les facteurs de coagulation

(facteur V, fibrinogène) ainsi que des agents chimiques tels que l'ADP, l'ATP, la sérotonine et le calcium. Pendant cette phase d'activation, les plaquettes exposent à leur surface des phospholipides chargés négativement ainsi que la forme activée de la glycoprotéine IIb IIIa. Cette dernière glycoprotéine joue un rôle essentiel dans le processus d'agrégation plaquettaire (Fig. 39) (Larréché et al., 2008).

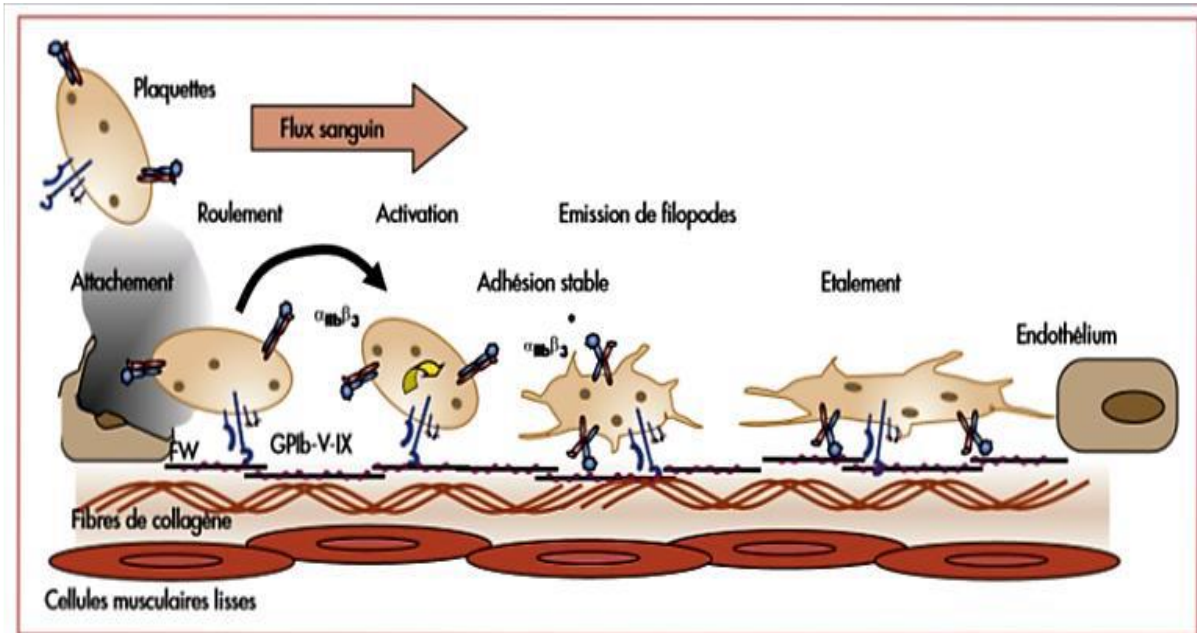


Figure 39 : Activation des plaquettes (Larréché et al., 2008).

IV.1.1.2.3. Agrégation plaquettaire

La dernière étape de l'hémostase primaire est l'agrégation des plaquettes, qui se produit grâce à l'interaction entre le fibrinogène et les complexes glycoprotéiques GPIIbIIIa présents à la surface des plaquettes. Ces récepteurs subissent une modification de leur conformation, ce qui leur permet de se lier au fibrinogène. Ainsi, le clou plaquettaire se forme. Cependant, il doit être consolidé simultanément. Les plaquettes amplifient la génération de thrombine en exposant des phospholipides anioniques présents dans leur membrane, qui sont essentiels pour l'interaction entre les différents facteurs plasmatiques de la coagulation. Les premières traces de thrombine générées transforment le fibrinogène soluble des ponts interplaquettaires, qui sont encore réversibles, en fibrine insoluble, rendant ainsi le thrombus irréversible et consolidant le clou plaquettaire.

IV.1.2. Coagulation plasmatique

Également appelée hémostase secondaire, vise à renforcer la formation d'un thrombus plaquettaire en créant un réseau de fibrine protéique en environ 5 à 10 minutes. Les

phénomènes de l'hémostase ont pour objectif de restreindre les pertes sanguines en obstruant les brèches vasculaires avec un caillot composé de plaquettes et de fibrine. La dernière étape de la coagulation consiste à convertir le fibrinogène en fibrine grâce à l'action de la thrombine pendant une période de 5 à 10 minutes **(Nathan et Julia, 2007)**.

IV.1.2.1. Principaux acteurs de coagulation plasmatique

IV.1.2.1.1. Éléments cellulaires

Suite à une stimulation par certaines cytokines ou des facteurs physico-chimiques, les cellules endothéliales, les monocytes et les fibroblastes sont capables d'exprimer le facteur tissulaire (FT) à leur surface, ce qui représente le principal déclencheur de la coagulation **(Bezeaud et Guillin, 2001)**. Le facteur tissulaire, autrefois appelé thromboplastine tissulaire, est un récepteur membranaire ayant une affinité extrêmement élevée pour le facteur VII, et il est normalement absent de la circulation sanguine **(Benkirane, 2009)**. Lorsqu'elles sont activées, les plaquettes expriment des phospholipides anioniques à leur surface, qui servent de surface de catalyse pour les réactions de coagulation **(Rawet et al., 2009)**.

IV.1.2.1.2. Éléments non cellulaires

Les facteurs de coagulation, désignés par des chiffres romains, sont en grete partie synthétisés par le foie. Ils se divisent en précurseurs (pro-enzymes ou zymogènes) de sérine protéases (facteurs II, VII, IX, X, XI, XII), en cofacteurs (facteurs V, VIII) et en facteur stabilisant la fibrine (facteur XIII), ainsi qu'en substrat (fibrinogène) **(Bezeaud et Guillin, 2001)**.

La vitamine K joue un rôle crucial dans la dernière étape de la synthèse de quatre facteurs de coagulation (facteurs II, VII, IX, X), également appelés facteurs dépendants de la vitamine K ou PPSB (Prothrombine, Proconvertine, Facteur Stuart, Facteur antihémophilique B). Pour que l'activation enzymatique des facteurs de coagulation se produise normalement, la présence de phospholipides et de calcium est nécessaire. Les phospholipides proviennent principalement de deux sources, les plaquettes et les tissus (thromboplastine tissulaire) **(Bezeaud et Guillin, 2001)**.

IV.1.2.2. Mécanisme de la coagulation

La coagulation peut suivre deux voies distinctes : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque (Fig. 40). La voie extrinsèque, également appelée coagulation exogène, est déclenchée par l'interaction du facteur tissulaire (FT), également connu sous le nom de

"facteur III" ou "thromboplastine tissulaire", avec le facteur VII pour former le complexe FT-VIIa. Ce complexe active ensuite le facteur X (**Nizamaldin et al., 2012**).

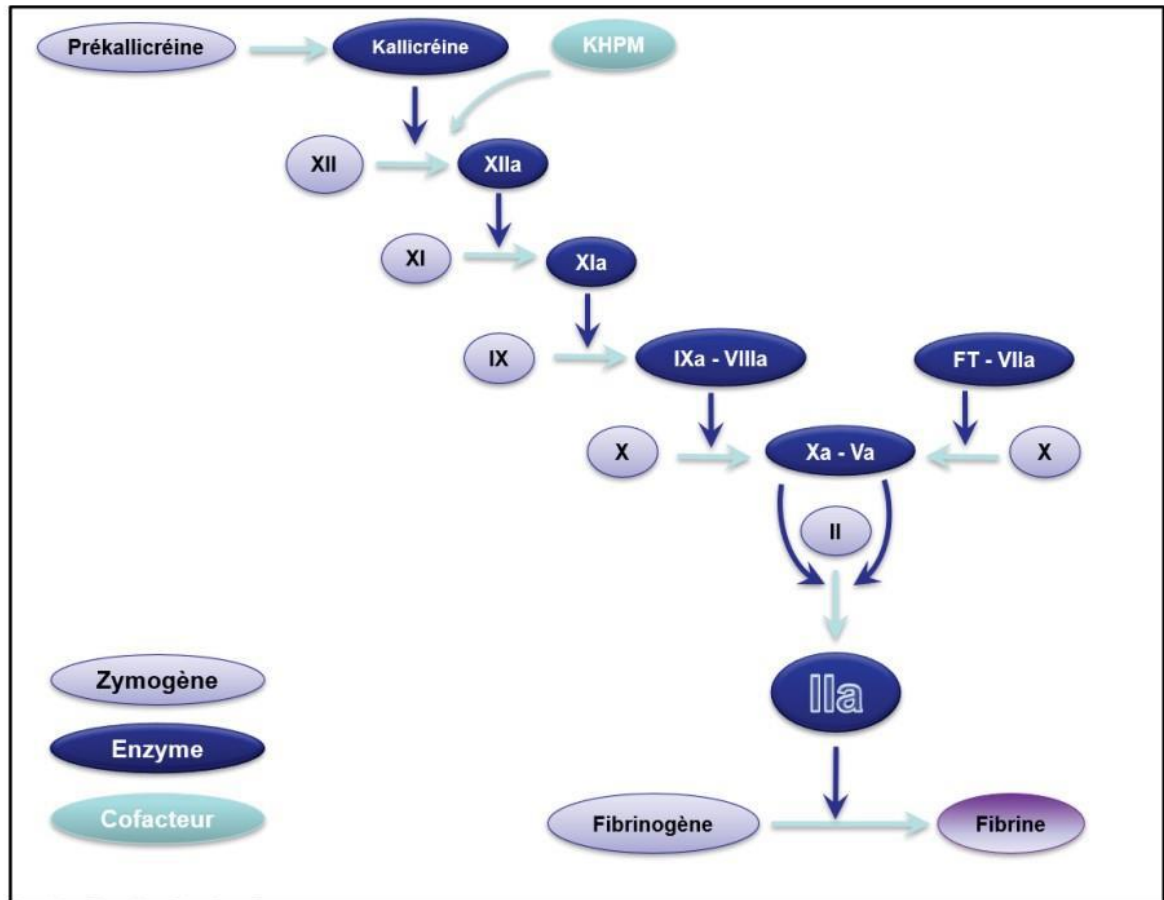


Figure 40 : La cascade de la coagulation (Sinegre, 2021).

La voie intrinsèque, ou coagulation endogène, implique une activation en cascade des facteurs XII, XI, IX, et VII. Les facteurs IX et VII forment un complexe appelé ténasse, qui a la capacité d'activer le facteur X. La voie intrinsèque est initiée par l'activation du facteur XII, également connu sous le nom de "facteur de contact" ou "facteur Hageman", qui s'active au contact de certaines surfaces telles que le collagène et le verre (**Nizamaldin et al., 2012**). Le facteur XII activé convertit la prékallicréine en kallikréine (**Sinegre, 2021**).

Le facteur XIIa est également capable d'activer le facteur XI en présence du cofacteur (KHPM), ce qui conduit à la formation du facteur XI activé. Le rôle principal du facteur XI activé est d'activer le facteur IX en facteur IX activé. Le facteur VIII, également connu sous le nom de facteur antihémophilique A, est activé par la thrombine et interagit avec le facteur IX activé, amplifiant ainsi l'activation du facteur X en facteur X activé (**Palta et al., 2014**).

Les voies extrinsèque et intrinsèque convergent vers le facteur X, qui est à l'origine de la voie commune de la coagulation. Dans cette voie commune, le facteur X activé forme le complexe prothrombinase en se liant au facteur V activé. Le facteur V est activé par la thrombine et, secondairement, par le facteur X activé. La formation du complexe calcium-dépendant entre le facteur X activé et le facteur V activé accélère la conversion de la prothrombine en thrombine. La thrombine, qui est l'enzyme clé de la coagulation, clive le fibrinogène soluble en fibrine insoluble, consolidant ainsi le clou plaquettaire **(Singere, 2021)**.

IV.1.3. Fibrinolyse

La fibrinolyse, qui constitue la troisième phase de l'hémostase, est responsable de la dégradation enzymatique ultérieure du caillot de fibrine formé lors de la réparation vasculaire. Ce processus se déroule sur une période de 48 à 72 heures **(Juhan Vague et al., 1994)**.

La fibrinolyse est un processus enzymatique qui entraîne la dissolution du caillot de fibrine grâce à l'action de la plasmine, qui provient du plasminogène lié à la fibrine **(Cesarman-Mauser et Hajjar, 2005)**. Il s'agit d'un élément essentiel du système hémostatique, agissant comme un équilibre vis-à-vis de la coagulation sanguine. Le système fibrinolytique protège l'organisme contre la formation indésirable de caillots sanguins et l'obstruction des vaisseaux sanguins **(Ilich et al., 2017)**.

IV.1.3.1. Principaux acteurs fibrinolyse

IV.1.3.1.1. Éléments cellulaires

Les monocytes et les cellules endothéliales ont la capacité de synthétiser des facteurs activateurs (tPA) ou des inhibiteurs de la fibrinolyse (PAI), qu'ils peuvent exprimer à leur surface lorsqu'ils sont activés **(Lebrazi et al., 2003)**.

IV.1.3.1.2. Éléments plasmatiques

Le système fibrinolytique, similaire au système de coagulation, est composé d'une série de réactions enzymatiques. Il comprend des activateurs et des inhibiteurs qui contrôlent la conversion du plasminogène, un précurseur d'enzyme circulant, en plasminogène **(Lebrazi et al., 2003)**.

IV.1.3.2. Principales étapes fibrinolyse

La fibrinolyse est un processus complexe comprenant plusieurs étapes cruciales. Le plasminogène, une protéine inactive présente dans le sang, est activé par des substances

appelées activateurs, notamment le t-PA et le tPA, qui sont libérés par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Lorsqu'il est activé, le plasminogène se convertit en une enzyme active appelée plasmine, grâce à l'action de ces activateurs. La plasmine, à son tour, décompose la fibrine, qui constitue la principale structure des caillots sanguins, en fragments solubles plus petits connus sous le nom de produits de dégradation de la fibrine (PDF). Ces PDF sont éliminés du système circulatoire par les voies rénales et hépatiques. Afin de prévenir une dissolution excessive des caillots, la fibrinolyse est régulée par des inhibiteurs tels que le PAI-1 et l'alpha-2-antiplasmine, qui agissent respectivement en neutralisant l'activité du t-PA et de la plasmine (**Lijnen, 2009**).

IV.2. D-dimères

IV.2.1. Définition des D-dimères

Les d-dimères sont des fragments issus de la dégradation de la fibrine, une protéine impliquée dans la coagulation sanguine. Lorsque la fibrine est décomposée par l'enzyme plasmine, elle se fragmente en plusieurs morceaux, dont les d-dimères. Les d-dimères sont composés de deux molécules de fragment D reliées par des ponts disulfure. Les fragments D sont des parties solubles de la fibrine, formées lorsque la thrombine, une autre enzyme de la coagulation, convertit le fibrinogène en fibrine. La fibrine forme ensuite un réseau de fibres insolubles qui renforcent le caillot sanguin. Lorsque le caillot se dissout, les d-dimères sont libérés dans la circulation sanguine. Les d-dimères peuvent être détectés et mesurés dans le plasma sanguin à l'aide de divers tests, tels que des dosages immunologiques ou des tests basés sur la formation de complexes antigène-anticorps. Une concentration élevée de d-dimères dans le sang peut indiquer une activité de coagulation accrue ou la présence de caillots sanguins. Il est important de noter que les d-dimères ne sont pas spécifiques à une affection particulière et peuvent être élevés dans diverses conditions, telles que la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire, la coagulation intravasculaire disséminée, l'inflammation, les traumatismes, les interventions chirurgicales, etc (**Lisman et al., 2005 ; Levi et van der Poll., 2010**).

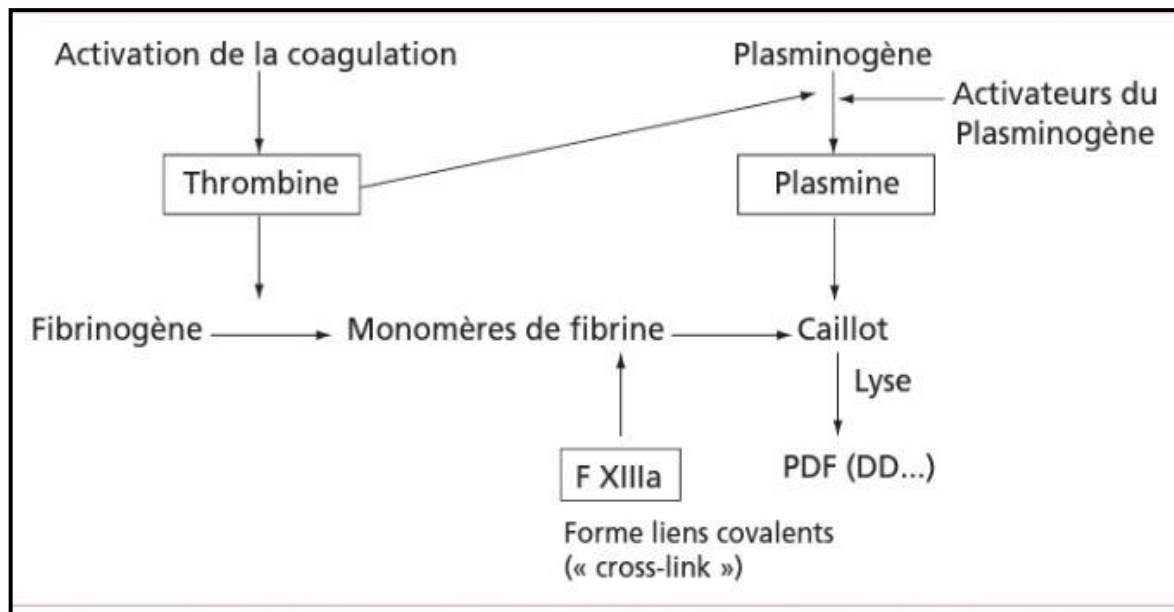
IV.2.2. Fonction des d-dimères dans le corps humain

Les d-dimères jouent un rôle crucial en tant que marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse dans le corps humain. Ils sont formés lors de la dégradation de la fibrine, une protéine nécessaire à la formation des caillots sanguins lors de la coagulation. Une fois qu'un caillot sanguin a rempli sa fonction de réparation, il est important qu'il soit dissous pour

rétablir la circulation sanguine normale. La plasmine, une enzyme essentielle de la fibrinolyse, dégrade la fibrine en fragments plus petits, ce qui entraîne la production de d-dimères. Ces d-dimères sont ensuite libérés dans le sang. Leur présence indique l'activation de la fibrinolyse et la dégradation des caillots sanguins. En résumé, les d-dimères participent au processus de dissolution des caillots sanguins en favorisant la dégradation de la fibrine. Ils jouent un rôle crucial dans l'équilibre entre la coagulation et la fibrinolyse, en favorisant la résolution des caillots sanguins une fois que leur rôle initial de protection est terminé (**Levi et al., 2010**).

IV.2.3. Formation des d-dimères

Dans des conditions physiologiques normales, il existe un équilibre entre deux processus opposés dans le corps : la coagulation et la fibrinolyse. Trois enzymes jouent un rôle essentiel dans la formation des D-dimères. Tout d'abord, la thrombine, qui est produite lors de l'activation de la cascade de la coagulation, permet la conversion du fibrinogène en fibrine. Ensuite, les monomères de fibrine se polymérisent pour former un caillot soluble. Le Facteur XIII activé intervient alors en stabilisant le caillot grâce à des liens covalents, appelés "cross-link", entre les monomères de fibrine via leurs domaines D, ce qui conduit à la formation d'un caillot insoluble. Enfin, la plasmine, qui est la dernière enzyme de la fibrinolyse, est générée à partir de l'activation de son précurseur, le plasminogène, par l'action de la thrombine et des activateurs de plasminogène. La plasmine générée provoque la lyse du caillot et la formation de produits spécifiques de la dégradation, parmi lesquels se trouvent les D-dimères (Fig. 41). Il convient de noter que les D-dimères ne constituent pas une entité unique, mais plutôt un mélange hétérogène de produits de dégradation (**Enaloz et Roy., 2012**).



F XIIIa : Facteur XIII activé, DD : D-dimères

Figure 41 : Étapes de la formation des D-dimères (Enaloza et Roy., 2012).

IV.2.4. D-dimères élevés chez les patients atteints de Covid-19

Dès le début de la pandémie, il a été observé que les personnes hospitalisées pour COVID-19 présentaient une augmentation significative des niveaux de D-Dimères. Cette élévation est un facteur de pronostic crucial et est associée à un mauvais résultat chez les patients (Hermans, 2021).

Dans cette pathologie, une élévation fréquente des niveaux de D-dimères a été observée. Une étude multicentrique chinoise portant sur 1 099 patients atteints de COVID-19 a révélé que 46,4 % des patients présentaient un taux de D-dimères $\geq 0,5$ mg/L, dont 60 % étaient dans un état sévère (Léa Satre Buisson, 2020). Il a été confirmé que l'augmentation des D-dimères était associée à la sévérité de la maladie, avec un risque accru de recours à la ventilation mécanique ou de décès (Lippi et Favaloro., 2020). Des chercheurs ont également noté une augmentation plus importante des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine (respectivement 3,5 et 1,9 fois plus élevés) chez les patients décédés, accompagnée d'une diminution significative du TP (temps de prothrombine) de 14 % (Tang et al., 2020). L'association des valeurs d'IL-6 (interleukine-6) et des D-dimères à l'admission permet également d'identifier les patients à risque de développer une forme grave de COVID-19, avec une aire sous la courbe ROC de 0,840 ($p < 0,01$) (Gao et al., 2020).

IV.2.4.1. Mécanisme sous-jacent des niveaux élevés de d-dimères chez les patients atteints de Covid-19

Des niveaux élevés de d-dimères sont souvent observés chez les patients atteints de COVID-19 sévère. Plusieurs mécanismes sous-jacents peuvent contribuer à cette augmentation des d-dimères : Libération du facteur tissulaire par les cellules endothéliales endommagées et les monocytes, qui est une conséquence de la tempête cytokinique. Cela entraîne une augmentation des facteurs de coagulation, tels que le facteur VIII et le facteur von Willebret, en raison des lésions endothéliales. De plus, les Neutrophil Extracellular Traps (NETS) et les polyphosphates libérés par les plaquettes sanguines activent la phase de contact de la coagulation. Activation des plaquettes sanguines par l'entrée et l'activation du virus SARS-CoV-2, Lésions de la barrière endothéliale qui, normalement, joue un rôle antithrombotique important. Lorsqu'elles sont infectées par le virus et agressées par les cytokines, les cellules endothéliales libèrent des quantités élevées de facteur von Willebret, ce qui altère leurs propriétés antithrombotiques (**Hermans, 2021**).

En plus de ces mécanismes, il existe d'autres facteurs qui contribuent à la coagulopathie du COVID-19 : Réduction de la fibrinolyse, qui est normalement un mécanisme protecteur. Cela peut être causé par divers mécanismes qui diminuent la dissolution des caillots sanguins, Activation du système du complément, qui est une partie du système immunitaire. Cette activation peut jouer un rôle dans la coagulopathie associée au COVID-19, Présence d'anticorps antiphospholipides, qui sont fréquemment détectés chez les patients atteints de COVID-19. Cependant, leur implication précise dans la coagulopathie du COVID-19 n'est pas encore clairement établie (**Hermans, 2021**).

IV.2.4.2. Utilisation des d-dimères pour le diagnostic de la Covid-19

Les d-dimères sont des substances résultant de la dégradation de la fibrine, une protéine impliquée dans la formation de caillots sanguins. Leur concentration peut augmenter en réaction à différentes affections pathologiques, notamment les infections et les maladies inflammatoires (**Lippi et Plebani., 2012**).

Toutefois, l'utilisation des d-dimères comme outil de diagnostic spécifique de la COVID-19 est sujette à controverse. Certaines études ont suggéré que des niveaux élevés de d-dimères pourraient être associés à une forme plus grave de la COVID-19 et à un risque accru de complications thrombotiques, tels que la formation de caillots sanguins dans les poumons (embolie pulmonaire) ou dans d'autres parties du corps. Des taux élevés de d-

dimères peuvent également indiquer une activation du système de coagulation, un phénomène souvent observé chez les patients atteints de formes graves de COVID-19. Il est important de noter que des niveaux élevés de d-dimères ne sont pas spécifiques à la COVID-19 et peuvent être observés dans d'autres situations, telles que les maladies thromboemboliques, les infections bactériennes graves, les maladies auto-immunes et les cancers. Par conséquent, les d-dimères ne peuvent pas être utilisés comme un test de dépistage spécifique de la COVID-19. La décision d'utiliser les d-dimères dans le diagnostic de la COVID-19 dépendra de plusieurs facteurs, notamment les symptômes cliniques du patient, les résultats d'autres tests de dépistage et l'évaluation globale de la situation clinique par le médecin traitant. Dans certains cas, les d-dimères peuvent être mesurés pour évaluer le risque de complications thrombotiques chez les patients atteints de COVID-19 (Thachi et al., 2020).

IV.2.4.3. Relation entre les niveaux de d-dimères et la gravité de la maladie

Une étude a été menée pour examiner la relation entre les niveaux de D-dimères et les événements mortels chez les patients hospitalisés. Sur un total de 13 événements mortels observés, 12 d'entre eux ont été constatés chez des patients présentant des niveaux de D-dimères $\geq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ à l'admission, tandis qu'un seul événement de ce type a été observé chez ceux ayant des niveaux de D-dimères négatifs ($< 2,0$ $\mu\text{g/mL}$) à l'admission (12/67 contre 1/276). Les analyses de survie de Kaplan-Meier ont montré que les niveaux de D-dimères $\geq 2,0$ $\mu\text{g/mL}$ étaient un prédicteur significatif des décès ultérieurs ($P < .001$; HR, 51,5 ; IC à 95 %, 12,9-206,7). La différence significative entre les deux groupes a été observée dès 7 jours. De plus, l'analyse des risques proportionnels de Cox a révélé que des niveaux élevés de D-dimères étaient un déterminant significatif ($P = .003$, HR ajusté, 22,4 ; IC à 95 %, 2,86-175,7), même après avoir ajusté pour le sexe, l'âge et la présence de maladies sous-jacentes (Zhang et al., 2020).

L'infection provoque une perturbation des cellules endothéliales, ce qui entraîne une production excessive de thrombine et une inhibition de la fibrinolyse. Cela conduit à un état hypercoagulable chez les patients atteints de la COVID-19. En outre, dans les cas graves, l'hypoxie peut favoriser la thrombose en augmentant la viscosité du sang et en activant une voie de signalisation dépendante du facteur de transcription induite par l'hypoxie. Des études récentes ont également révélé la présence d'occlusions et de microthromboses dans les petits vaisseaux pulmonaires de patients critiques atteints de la COVID-19 lors d'analyses des organes pulmonaires (Tang et al., 2020).

IV.2.4.3.1. COVID-19 et thrombose

IV.2.4.3.1.1. Thrombose veineuse

Les premières études portant sur la COVID-19 ont observé une augmentation des niveaux de D-dimères et de produits de dégradation de la fibrine. Des recherches ont établi un lien entre des taux de D-dimères supérieurs à 1000 µg/L et une augmentation de la mortalité hospitalière chez les patients atteints de la COVID-19 (**Zhou et al., 2020**). Les premières publications provenant de la Chine, au début de l'épidémie, ont rapporté des événements thromboemboliques chez 25% des patients admis en unités de soins intensifs pendant l'infection (**Cui et al., 2020**). À cette époque, l'administration d'une anticoagulation préventive n'était pas encore recommandée. Des concentrations plasmatiques plus élevées de D-dimères ont été observées chez les patients développant une embolie pulmonaire (**Gattinoni et al., 2020**). Dans une cohorte de 184 patients en unité de soins intensifs, on a constaté une incidence cumulée de 27 événements thromboemboliques veineux (représentant 15% du total), malgré une thromboprophylaxie (**Klok et al., 2020**). Au cours du suivi de ces patients, 40 événements supplémentaires ont été signalés. Il convient de noter que de nombreux patients présentaient une thrombose veineuse asymptomatique, même avec une anticoagulation. En effet, une étude a rapporté un taux global de 69% d'événements thromboemboliques veineux, en tenant compte des formes asymptomatiques et des suspicions cliniques (**Llitjos et al., 2020**). Une autre étude a également révélé une prévalence de 20% d'embolie pulmonaire asymptomatique en unités de soins intensifs (**Poissy et al., 2020**).

IV.2.4.3.1.2. Thrombose artérielle

Des études ont montré une augmentation des événements thrombotiques associés à l'infection à SRAS-CoV-2. Dans une série de 184 patients atteints de COVID-19 sévère en Allemagne, 7 ont développé des événements thrombotiques artériels, dont 5 accidents vasculaires cérébraux ischémiques et 2 embolies artérielles systémiques, malgré une thromboprophylaxie préventive (**Klok et al., 2020**). Dans une série plus importante en Italie, 13 patients sur 362 ont présenté des signes de thrombose artérielle, tels qu'un accident vasculaire cérébral et un infarctus du myocarde, dont la moitié a été diagnostiqués dans les 24 heures suivant l'hospitalisation. D'autres cas de thromboses artérielles atypiques ont été signalés, même chez des patients présentant un faible risque thrombotique et ayant reçu une thromboprophylaxie (**Lodigiani et al., 2020**).

Partie pratique

Objectifs d'étude

Objectif d'étude

L'objectif de cette étude est d'examiner les données épidémiologiques des patients atteints de la COVID-19 dans la région de Ferdjioua (Wilaya de Mila), afin de décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients étudiée. Notre étude vise notamment à analyser les données cliniques et les paramètres biologiques patients atteints de la COVID-19 et admis à l'EPH Mohamed Maddahi Ferdjioua. De plus, elle évalue l'évolution de la fréquence des cas de COVID-19 tout au long de la pandémie. Cette analyse permettra de mieux comprendre la variation des données cliniques et les paramètres biologiques selon l'âge, le sexe, la mortalité mais aussi le type de variant. Nous avons aussi essayé de déterminer spécifiquement l'effet des d-dimères sur le profil épidémiologique de ces patients. Enfin, nous avons tenté de déduire les probables facteurs de risque associés à cette infection.

Chapitre V :
Matériels et méthodes

V. Matériels et méthode

V.1. Type et période d'étude

Notre étude était étude descriptive, analytique et rétrospective, qui a consisté en une analyse des données des patients atteints de COVID-19 habitant la région de Ferdjioua. Notre période de stage s'étendait de 5 février au 14 mai 2023.

V.2. Lieu de l'étude

Notre étude était réalisée au sein du service de pneumo-physiologie de l'établissement public hospitalier Mohammed Maddahi localisé dans la commune de Ferdjioua (Wilaya de Mila). Ce dernier a été converti en service dédié au COVID pendant la pandémie.

V.2.1. Région étudiée

Ferdjioua, anciennement connu sous le nom de Fedj M'zala, est une daïra située au Nord-Ouest de la wilaya de Mila. Elle se trouve à 37 km à l'ouest de Mila, à 89 km au sud de Jijel, à 87 km à l'ouest de Constantine, à 73 km à l'est de Sétif et à 383 km à l'est d'Alger (Fig. 42). La population de Ferdjioua s'élève à 61 977 habitants sur une superficie de 115 km², ce qui correspond à une densité de population de 537,7 habitants par km². Ferdjioua est composée de plus de vingt localités, dont Oum Lahdjal, Mentoura, Aïn El Hamra, Sebikhia, Rebiba, Aïn Lahdjar, Aïn Safsaf, Beni Khettab, Beni Ouakdene, Beni Ghuecha, Chaabet El Ouasfane (Sebikhia inférieure), Draa Lahmar (El Ouafa), El Mazoula, El Meroudj, Ghabalous, Ramla, Hemara, Laabiat, Merabtine, Mezaïte, Tarmile, Sidi Meddour, Tarast et Zourag.



Figure 42 : Géolocalisation de Ferdjioua

V.2.2. Établissement public hospitalier Mohammed Maddahi - Ferdjioua

V.2.2.1. Localisation de l'hôpital

L'Établissement public hospitalier Mohamed Meddahi Ferdjioua est situé à l'est de Ferdjioua à la Wilaya de Mila au centre-ville entre l'établissement public hospitalier Mohamed Meddahi et l'ancien hôpital.

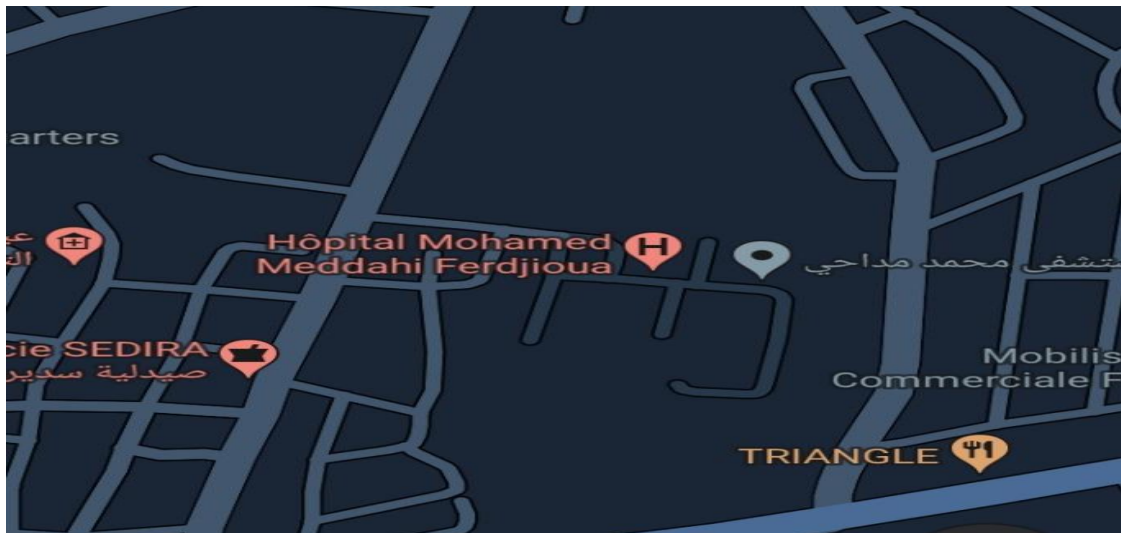


Figure 43 : Géolocalisation d'EPH Ferdjioua.

V.2.2.2. Présentation de l'hôpital

Conformément à l'arrêté interministériel du 20 décembre 2009 fixant l'organisation interne des établissements publics hospitaliers, l'établissement comprend 04 sous -directions : la sous-direction des services de santé, la sous-direction des ressources humaines, la sous-direction des finances et des moyens et la sous-direction de la maintenance des équipements médicaux et des équipements connexes. Le personnel de l'hôpital est réparti en 11 services (Tableau 8).



Figure 44 : Hôpital Mohamed Meddahi Ferdjioa.

Tableau 8 : Organisation des services et de leurs unités constitutives de l'EPH de Ferdjioa

Services	Unités
Chirurgie générale	Chirurgie hommes Chirurgie femmes
Médecine interne	Médecine hommes Médecine femmes Oncologie médicale
Pneumo-phtisiologie	Pneumo-phtisio hommes Pneumo-phtisio femmes
Gynéco -obstétrique	Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie	Pédiatrie Néonatalogie
Néphrologie hémodialyse	Néphrologie Hémodialyse
Urgences médico -chirurgicales	Accueil et réception Bloc opératoire
Laboratoire central	Microbiologie Biochimie
Pharmacie	Gestion des produits pharmaceutiques Distribution des produits pharmaceutiques
Epidémiologie	Informations sanitaires Hygiène hospitalière

V.3. Méthode

V.3.1. Investigation

Pendant notre étude, nous avons recueilli et analysé les données cliniques des patients admis à l'hôpital Mohamed Meddahi. Cet hôpital a accueilli environ un 1700 de patients au cours des quatre vagues de l'épidémie de la COVID 19.

Pendant cette période, nous avons effectué une analyse des dossiers médicaux archivés dans le registre du service COVID-19. Tout au long de la période de stage, nous avons étudié les données cliniques des patients hospitalisés entre juillet 2020 (date du premier cas signalé) à mars 2022. Notre analyse a porté sur plusieurs variables cliniques, telles que l'âge, le sexe, l'état général des patients, la région géographique, les symptômes, les comorbidités, les résultats des tests effectués, les paramètres biologiques mesurés, la durée de l'hospitalisation et la mortalité. Toutes nos analyses ont été réalisées en respectant les recommandations du ministère de la Santé et de la Population, qui établit les directives à suivre pour les patients suspects dans les hôpitaux.

V.3.2. Critères de sélection

V.3.2.1. Critères d'inclusion

Dans le cadre de notre étude, nous avons établi des critères d'inclusion précis. Nous avons sélectionné des patients adultes, quel que soit leur sexe, qui ont été hospitalisés à la suite d'une infection par le SARS CoV 2. L'infection a été confirmée par la présence de signes radiologiques spécifiques sur un scanner thoracique, la PCR et/ou les tests antigéniques. Tous les patients inclut devaient avoir réalisé un dosage de d-dimères. Critères d'exclusion

Les patients atteints de COVID-19 qui n'ont pas eu de dosage de d-dimères. Pendant leur séjour ont été exclus de l'étude.

V.3.3. Population d'étude

Nous avons collecté des données cliniques de 640 patients qui ont été admis dans l'EPH pendant les quatre vagues de l'épidémie de la COVID 19. Les décisions d'admission à l'hôpital étaient basées sur les symptômes prédictifs d'une infection par le SARS CoV 2, tels que la fièvre, la faible saturation en oxygène, l'état clinique préoccupant, l'âge avancé ou un test positif effectué par le patient.

V.3.4. Analyse des données cliniques et biologique

Les données cliniques et les paramètres biologiques ont été résumés dans des feuilles Excel pour créer notre base de données de travail et utilisée par la suite pour l'interprétation des résultats. Les données cliniques ont d'abord été analysées de manière globale, puis comparées en fonction du sexe et de la mortalité.

V.3.5. Analyses statistiques

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide de GraphPad (<https://www.graphpad.com>). Nous fournissons des statistiques descriptives sous forme de fréquences, de moyennes $\pm$ écart-type. Nous avons comparé les variables catégorielles en utilisant le test du χ^2 , tandis que nous utilisons le test de Student (t-test) pour comparer les variables continues. Nous avons considéré une valeur de p inférieure à 0,05 comme statistiquement significative. L'analyse en composantes principales et les graphes ont été réalisés par le logiciel SPSS.

Chapitre VI :
Résultats et discussions

VI. Résultats et discussion

VI.1. Analyse globale des données

Dans le présent travail, tout d'abord, nous avons effectué une analyse globale des données cliniques, biologiques ainsi que des complications chez l'ensemble des patients afin de déterminer leur fréquence. Ensuite, nous avons examiné ces données selon le sexe (hommes vs femmes), selon la tranche d'âge (16-40 ans, 40-60 ans, plus de 60 ans), chez les survivants par rapport aux décédés, et en dernier selon le type de variant de SARS CoV2.

Dans notre étude épidémiologique, nous avons analysé les données cliniques de 640 patients atteints de la COVID-19. Parmi ces patients, 270 (42%) étaient des femmes et 370 (58%) étaient des hommes (Fig. 45). D'après l'étude d'Aouameura et al, qui incluait 30 patients, il a été démontré que 73,3% des cas de COVID-19 étaient des hommes, tandis que 26,7% étaient des femmes (**Aouameura et al, 2020**). Selon Bwire, cette disparité peut être attribuée à plusieurs facteurs, tels qu'une expression plus élevée de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE 2) chez les hommes, des différences immunologiques liées au sexe dues aux hormones sexuelles, des niveaux plus élevés de tabagisme et de consommation d'alcool chez les hommes. De plus, il a été constaté que les femmes adoptent généralement une attitude plus responsable face à la pandémie de COVID-19 que les hommes (**Bwire, 2020**).

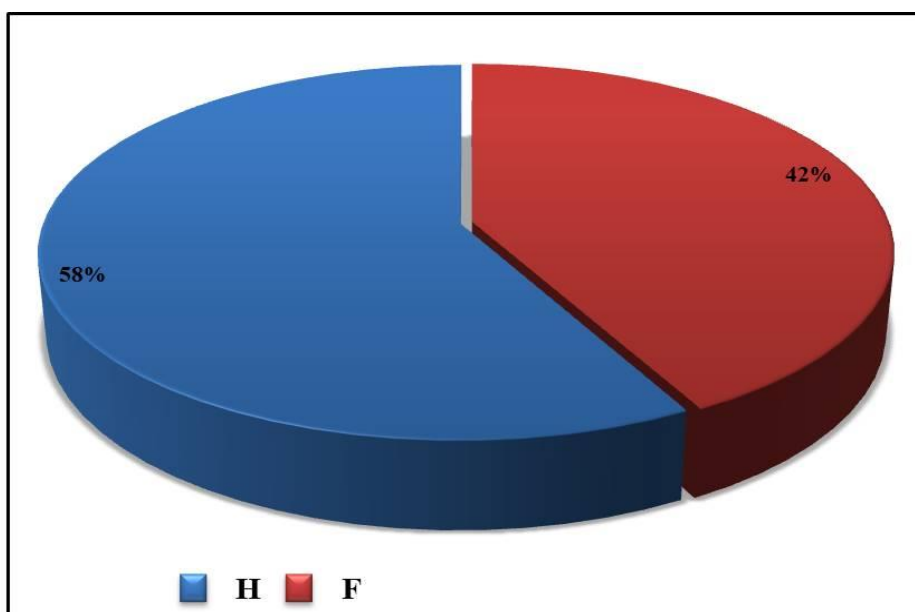


Figure 45 : Répartition des patients selon le sexe dans la région de Ferdjoua.

VI.1.1. Analyse des données cliniques

Les données cliniques recueillies représentent des indicateurs significatifs de l'état de santé des patients, classés en catégories de gravité (bon état, conservé, moyen ou altéré). Les fréquences des différentes données cliniques sont présentées dans les tableaux et les graphiques ci-dessous. Pour faciliter l'interprétation des résultats, les données sont exprimées sous forme de fréquences de symptômes ou de valeurs moyennes accompagnées de l'écart-type (moyenne $\pm$ SD). Toutes ces données cliniques sont présentées dans le Tableau 9.

De façon globale, nos patients semblent être des individus âgés, avec un âge moyen de $63,32 \pm 16,49$ ans (allant de 17 à 100 ans). D'après l'étude menée par Biswasa et al, il a été démontré qu'une comparaison entre différents groupes d'âge révélait que les individus âgés de 50 ans et plus présentaient un risque significativement plus élevé, soit 3,45 fois, d'être testé positif au SARS-CoV-2 par rapport aux individus âgés de moins de 50 ans. Cette observation est en corrélation avec la relation existante entre l'âge et la diminution de l'immunité naturelle, ce qui rend les personnes âgées plus susceptibles de contracter des infections. En outre, les personnes âgées sont également plus vulnérables aux effets indésirables des médicaments en raison de la diminution de la fonction organique liée au vieillissement. Les personnes âgées sont le plus souvent sujettes à la prise de plusieurs médicaments en raison de la présence de comorbidités (**Biswasa et al., 2021**).

De plus, pour nos patients, 58% présentaient un état de santé conservé à l'admission, 28% présentaient un état général moyen tandis que 14% présentaient un état général altéré dont un patient était comateux (Tableau 9). Les symptômes les plus fréquemment observés chez nos patients étaient la dyspnée, une fièvre supérieure à 38.5 °C, l'asthénie et la toux. En effet, Gligorov et al montraient que les symptômes les plus fréquents ont été la toux (70,5 %), fatigue (39,9 %), dyspnée (37,6 %), fièvre (26,3%) (**Gligorov et al., 2020**). En outre, d'autres symptômes moins courants ont été observés, tels que la détresse respiratoire, le tirage, l'agitation, la diarrhée, les céphalées, les douleurs abdominales, thoraciques et épigastriques. Des symptômes tels que la cyanose, la pâleur cutanéomuqueuse, l'hémoptysie, l'anoxie, l'anorexie et l'anosmie ont été observés comme étant les moins fréquents (Fig. 46).

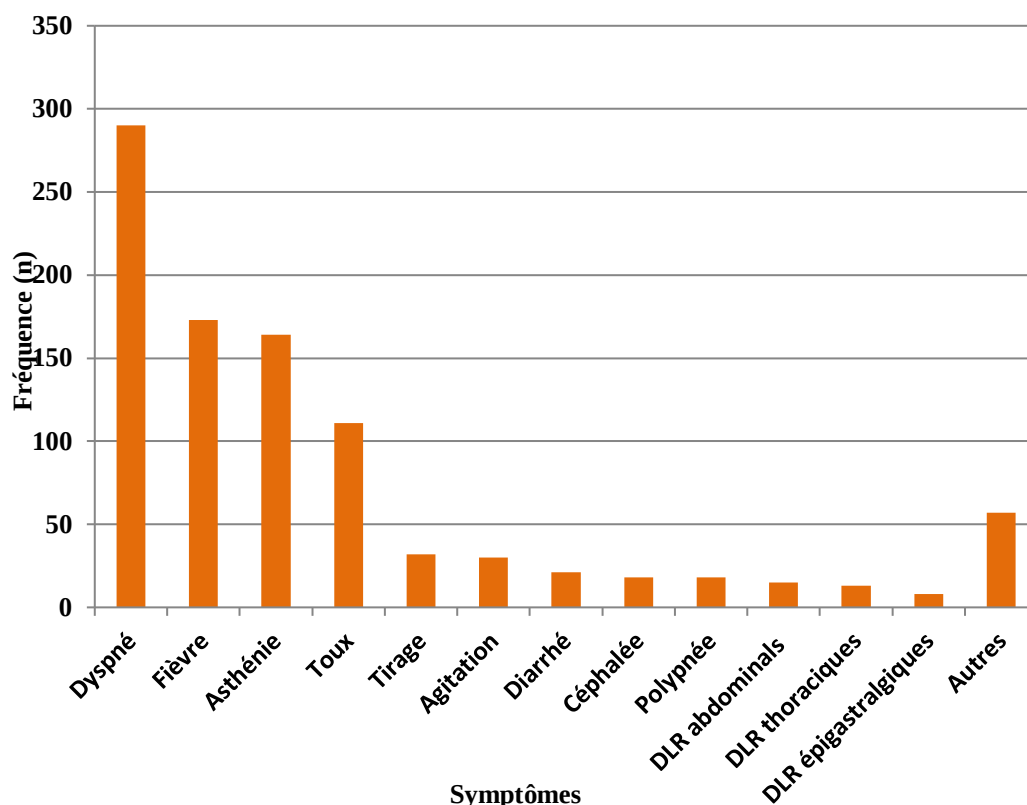


Figure 46 : Distribution des signes fonctionnels chez les patients. DLR: Douleurs.

En ce qui concerne les paramètres cliniques, la fréquence cardiaque de ces patients était en moyenne de 88.82 ± 23.95 battements par minute, tandis que leur fréquence respiratoire était en moyenne de 30.08 ± 11.62 respirations par minute et leur atteinte en tomodensitométrie (TDM) était en moyenne de $47,53 \pm 17,28$ %. Selon les conclusions de l'étude menée par Savadogo et al., portant sur 2486 patients, ils ont été observé que la fréquence cardiaque moyenne était de 104 ± 17 battements par minute, tandis que la fréquence respiratoire moyenne était de 29 ± 10 respirations par minute (**Savadogo et al., 2021**). Dans le contexte de la tomodensitométrie (TDM) et de l'apparition de zones hyperdenses, l'étude réalisée par Inoussa et al., suggère que les condensations pulmonaires résultent d'un remplacement de l'espace alvéolaire par du fluide pathologique ou des cellules, ce qui entraîne la formation de zones hyperdenses (**Inoussa et al., 2022**).

D'autre part, la durée d'hospitalisation de nos patients était en moyenne de $9,59 \pm 6,78$ jours (allant de 2 à 43 jours). Enfin, le taux de mortalité chez nos patients semble être plus élevé que la moyenne nationale atteignant les 19% (121 décès). Cette augmentation serait du

aux fait que notre étude était concentrée sur des sujets hospitalisés et dont l'état, pour une partie d'entre eux, était trop critiques qui nécessitaient souvent des soins intensifs.

Tableau 9 : Paramètres cliniques.

Paramètres	Fréquences (n%)	Paramètres	Fréquences (n%)
Femme	270 (42%)	Vomissement	6 (1%)
Homme	370 (52%)	Douleur musculaires	6 (1%)
Age	63.32 ±16.49	Cétose diabétique	4(0.62%)
Etat général conservé	261 (58%)	Pâleur cutanéomuqueuse	3 (0.5%)
Etat général moyen	123 (28%)	Angoissé	2(0.3%)
Etat général altéré	64 (14%)	Hémoptysie	2(0.3%)
Symptômes			
Dyspnée	290 (45%)	Maux de gorge	2(0.3%)
Fièvre	171 (27%)	Comateux	1(0.2%)
Asthénie	163 (26%)	Sècheresse oculaire	1(0.2%)
Toux	111 (17%)	Anosmie	1(0.2%)
Diarrhée	21 (3%)	Anorexie	1(0.2%)
Détresse respiratoire	36 (6%)	Anoxie	1(0.2%)
Tirage	32 (5%)	Sècheresse buccal	1(0.2%)
Agitation	30 (4.7%)	Sibilant	1(0.2%)
Polypnée	18 (2.8%)	Troubles du sommeil	1(0.2%)
Céphalée	18 (2.8%)	Saturation d'oxygène (557)	90.80 ± 8.55
Douleurs abdominales	15 (2.3%)	Fréquence cardiaque (396)	88.82 ± 23.95
Douleurs thoraciques	13 (2%)	Fréquence respiratoire (146)	30.08 ± 11.62
Douleurs épigastriques	9 (1.4%)	Tomodensitométrie (529)	47.53 ± 17.28
Vertige	8 (1.2%)	Grossesse	8 (1.2%)
Douleurs articulaire	8 (1.2%)	Vaccination	2 (0.3%)
Diabète inaugurale	8 (1.2%)	Séjour hospitalier(626)	9.59 ± 6.78
Cyanose	6 (1%)	Mortalité	121 (19%)

VI.1.2. Analyse générale des données biologiques

En ce qui concerne les paramètres biologiques étudiés, nos résultats démontraient que 492 patients (soit 77%) présentaient un taux élevé de D-dimères par rapport au seuil normal avec une moyenne de $1717,97 \pm 3161$ ng/ml. Cette moyenne semble être considérablement supérieure à la normale (seuil de 500 ng/ml). De plus, parmi les 485 patients qui ont subi un test de protéine C réactive (CRP), 478 d'entre eux (soit 99%) exhibaient des valeurs anormales et supérieures à la valeur seuil de 5 mg/L, avec une moyenne de $100,63 \pm 74,78$ mg/L. De même, parmi les 188 patients ayant réalisé un dosage de ferritine, 187 d'entre eux (soit 99%) ont présenté un taux anormal et élevé, dépassant le seuil maximal de 25 ng/ml, avec une moyenne de $861,77 \pm 664,17$ ng/ml. Parmi les 167 épisodes ayant subi un dosage du lactate déshydrogénase (149 (soit 89%) ont affiché une valeur supérieure à la normale (seuil de 220 μ L/l), avec une moyenne de $436,13 \pm 452,60$ μ L/l. Ghale-Noie et al., ont expliqué que cette augmentation observée chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 est due à l'attaque de la chaîne 1- β de l'hémoglobine par les protéines ORF1ab, ORF3a et ORF10. Cela entraîne la libération du fer et l'accumulation d'ions de fer, ce qui, à son tour, provoque une inflammation dans le corps associée à une augmentation de la CRP (protéine C-réactive) (Ghale-Noie et al., 2021).

En ce qui concerne la glycémie, mesurée chez 385 patients, la moyenne était de $1,58 \pm 0,85$ g/L, ce qui dépassait les normes (1,10 g/L). Dans notre étude, 268 cas (soit 70%) présentaient un taux élevé de glycémie par rapport à la normale. En outre, 160 épisodes étudiés (soit 33%) ont présenté une créatinémie supérieure à la valeur seuil, qui devrait être inférieure à 11,1 g/L. Nos résultats révélaient une moyenne de $11,83 \pm 8,98$ g/L pour ce paramètre. De même le taux d'urée (465), la vitesse de sédimentation (64), le Glutamate-oxaloacetate transaminase (128), le Glutamate pyruvate transaminase (125) et l'hémoglobine glyquée (39) ont été élevés chez 132 (28%), 56 (87%), 52 (40%), 25 (20%), 22 (56%) avec des moyennes $0,49 \pm 0,53$ g/L (seuil 0,51 g/L), $67,48 \pm 34,18$ mm (seuil 30 mm), $51,64 \pm 56,50$ μ l/l (seuil 45 μ l/l), $39,58 \pm 38,21$ μ l/l (seuil 55 μ l/l), $31,69 \pm 91,83$ % (6,2%) respectivement. Enfin, les résultats de la numération formule sanguine (FNS) de nos patients, présentaient une augmentation des neutrophiles chez 335 patients (soit 86%) et des globules blancs chez 209 patients (soit 39%). D'après l'étude de Moueden et al., une hyperleucocytose était présente chez 66,2 % des patients. Elle est due principalement à une hyperneutrophilie qui pourrait être due soit à la tempête cytokinique et l'exagération des processus

inflammatoires observés au cours de COVID-19, soit à une surinfection bactérienne (**Moueden et al., 202**).

A l'inverse, nous avons observé une diminution de d'autres paramètres par rapport à leurs normes. Parmi ces paramètres, la natrémie dosée chez 513 personnes, la chlorémie chez 476 patients et la kaliémie chez 515 patients. Malgré que la moyenne de ces paramètres n'était pas inférieures aux valeurs seuil, notre étude révélait une hyponatrémie chez 147 patients (soit 29%), une hypochlorémie chez 20 patients (soit 4%) et une hypokaliémie chez 150 personnes (soit 29%). Louhaichi et ses collègues décrivaient dans leur étude que 10 à 15% des patients présentaient une hypokaliémi (**Louhaichi et al., 2020**). D'après Diaconu L'hyponatrémie peut être due à la libération accrue d'hormone antidiurétique (ADH) en raison de pertes de liquide gastro-intestinales (diarrhée, vomissements) ou d'un faible apport hydrique oral, mais aussi au syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) induit par une pneumonie, une insuffisance respiratoire ou autres comorbidités (**Diaconu, 2020**).

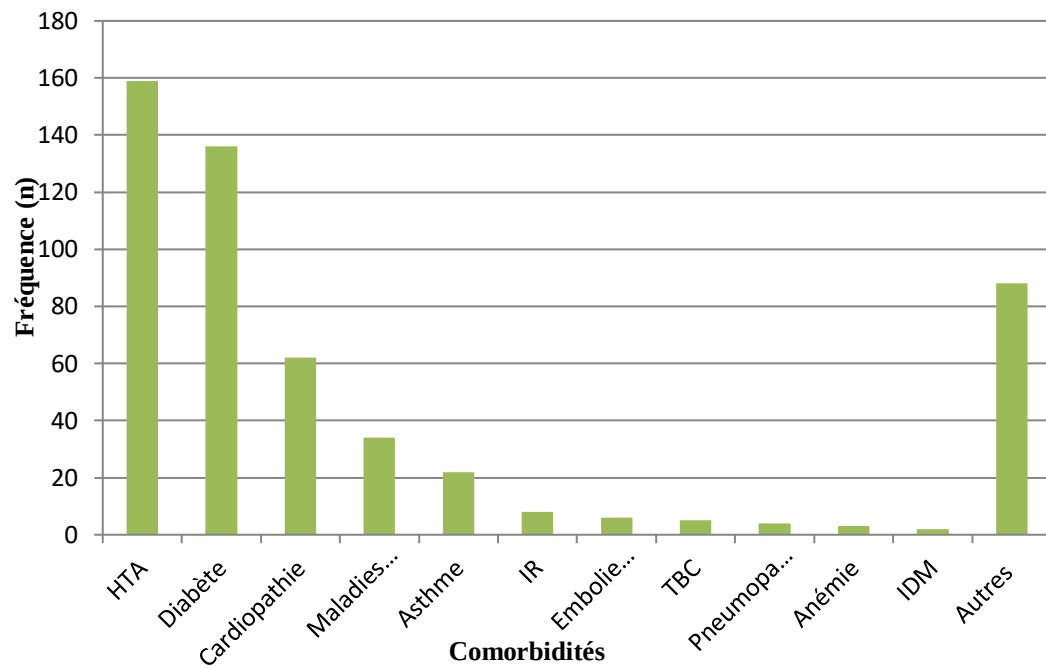
En ce qui concerne la FNS, nous observons une diminution des lymphocytes chez 387 (soit 83%), des globules rouges chez 59 patients (soit 11%) et de l'hémoglobine chez 98 patients (soit 18%), de l'hématocrite chez 52 patients (soit 13%), du volume globulaire moyen chez 32 patients (soit 8%), et enfin nous observons une diminution de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine chez 39 patients (soit 10%) (Tableau 10). Une corrélation inverse entre la gravité de la maladie et le pourcentage de lymphocytes est observée chez les patients atteints de COVID-19 sévère. Selon Ghale-Noie et al., plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer la lymphopénie dans le contexte de l'infection par le SARS-CoV-2, notamment la liaison directe du virus aux récepteurs ACE2 des lymphocytes, la destruction des organes lymphatiques par les particules virales, le dérèglement des cytokines inflammatoires telles que l'interleukine (IL)-6, le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α et d'autres cytokines pro-inflammatoires entraîne l'apoptose des lymphocytes, et les troubles métaboliques produisent des molécules métaboliques telles que l'acidémie hyperlactique, qui inhibe la prolifération des lymphocytes. De plus, des réactions leuco/érythroblastiques ont été observées chez certains patients infectés (**Ghale-Noie et al., 2021**).

Tableau 10 : Paramètres biologiques

Paramètres	Fréquences	Paramètres	Fréquences
D-dimère (639) (ng/ml)	1641.44 ± 2068.67	Plaquettes(519) (10 ³ /μL)	237.72 ± 104.46
Protéine C réactive (485) (ml/l)	100.63 ± 74.78	Volume plaquettaire moyen (389) (fl)	10.20 ± 1.55
Natrémie (513) (mmol/l)	136.40 ± 8.60	Taux de prothrombine (250) (%)	85.43 ± 17.70
Chlorémie (476) (mmol/l)	102.44 ± 5.32	International normalised Ratio (214) INR)	1.32 ± 1.33
Kaliémie (515) (mmol/l)	3.91 ± 0.60	Ferritine (188) (ng/ml)	861.77 ± 664.17
Créatinine (486) (g/l)	11.83 ± 8.98	Troponine ultrasensible (181) (ng/l)	27.24 ± 91.30
Urée (465) (g/l)	0.49 ± 0.53	Lactico-déshydrogénase (167) (μl/l)	436.13 ± 452.60
Glycémie (385) (g/l)	1.58 ± 0.85	Glutamate-oxaloacetate transaminase (128) (μl/l)	51.64 ± 56.50
Numération formule sanguine		Glutamate-pyruvate transaminase (125) (μl/l)	39.58 ± 38.21
Globules blancs (531) (10 ³ /μL)	9.71 ± 5.1	Immunoglobuline M (80) (AU/ml)	2.59 ± 4.91
Neutrophiles (387) (%)	81.18 ± 10.13	Immunoglobuline G (80) M (AU/ml)	7.45 ± 13.13
Lymphocytes (466) (%)	13.12 ± 9.71	Vitesse de sédimentation (64) (mm)	67.48 ± 34.18
Monocytes(391) (%)	5.15 ± 4.27	Hémoglobine glyquée (39) (%)	31.69 ± 91.83
Eosinophiles(388) (%)	0.54 ± 0.90	Fibrinogène (14) (g/l)	137.50 ± 4.43
Basophiles (391) (%)	0.25 ± 0.24	Hormone thyroïdienne stimulante (10) (m μl/l)	0.52 ± 0.63
Globules rouges(518) (10 ³ /μL)	4.54 ± 0.69	Bilirubine (7) (mg/l)	132.79 ± 176.57
Hémoglobine (530) (g/dl)	12.94 ± 2.12	Triglycérides (6) (g /l)	1.43 ± 0.80
Hématocrite (404) (%)	39.70 ± 6.23	Acide urique (5) (mg/l)	76.2 ± 62.01
Volume globulaire moyen (404) (fl)	86.55 ± 8.45	Polymerase chain reaction +	63
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (401) (pg)	28.61 ± 2.95	Polymerase chain reaction -	9
Taux globulaire moyen en hémoglobine (404) (g/dl)	32.85 ± 1.70	Teste antigénique +	102
Red cell distribution width (384) (10.5-16%)	13.49 ± 2.62	Teste antigénique-	19

VI.1.3. Analyse de la fréquence des comorbidités

Les comorbidités (maladies coexistantes) sont un facteur de risque majeur de mortalité. Dans notre étude, nous avons observé que certaines comorbidités sont plus fréquemment associées avec des cas de Covid-19, tandis que pour d'autres leur présence reste relativement faible. Parmi les comorbidités les plus fréquentes, les maladies cardiovasculaires notamment (233, 37%) l'hypertension artérielle (159, 25%) et les cardiopathies (62, 10%) viennent au premier rang (Tableau 11). Ces dernières sont suivies par les maladies endocriniennes (171, 26%) notamment les différents types de diabète. D'autres antécédents notamment respiratoires sont relativement moins fréquentes avec des fréquences variant entre 5.3% et 0.3%, telles que les maladies thyroïdiennes (34, 5.3%), l'asthme (22, 3.4%), l'hyperplasie bénigne de la prostate (11, 1.7%), l'insuffisance rénale (8, 1.25%), les embolies pulmonaires (6, 1%), la tuberculose (5, 0.8%), les pneumopathies (4, 0.6%), l'anémie (3, 0.5%) et l'infarctus du myocarde (2, 0.3%) (Tableau 11, Fig. 47). Selon les résultats de Hannech et al., les comorbidités associées avec des cas de Covid-19 étaient le diabète, l'HTA, les maladies thyroïdiennes et la fibrillation auriculaire (**Hannech et al., 2022**), ainsi que les maladies respiratoires et l'insuffisance rénale d'après Diawara et al. En plus, les autres comorbidités ont été présentées aux études de Cisse telles que les cardiopathies, la BPCO 3%, l'obésité, l'hépatite B et la tuberculose (**Diawara et al., 2022 ; Cisse, 2022**). Les diabétiques peuvent présenter une vulnérabilité accrue à la COVID-19 en raison de la diminution de l'activité phagocytaire, d'une fonction T cellulaire affaiblie et d'une immunité innée et adaptative généralement plus faible, des niveaux plus élevés de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) par rapport à la population générale. De plus, une augmentation de la glycémie chez les patients diabétiques favorise directement la réplication du SARS-CoV-2, pouvant entraîner de la dysrégulation du système immunitaire et de la réponse inflammatoire (**Pranata et al., 2021**). L'hypertension artérielle était un facteur de risque fréquents de sévérité car le corps est dans un état de stress permanent et l'immunité a tendance à diminuer. De plus, les antécédents à long terme de diabète et d'hypertension endommagent la structure vasculaire ce qui favorise l'évolution vers des formes sévères et critiques de COVID 19 (**Zheng, et al. 2020**).



HTA : hypertension artérielle, IR : Insuffisance rénale, TBC : Tuberculose, IDM : Infarctus du myocarde

Figure 47 : Distribution des comorbidités chez les patients.

Enfin, seulement 88 patients soit (13, 75%) ne présentent aucune comorbidité associée la Covid-19.

Tableau 11 : Comorbidités des patients

Antécédents	Fréquences (n%)
Maladies cardiovasculaires (233, 36.9%)	Hypertension artérielle
	159 (25%)
	Cardiopathie
	62 (10%)
	Embolie pulmonaires
	6 (1%)
Maladies cardiovasculaires (233, 36.9%)	Fibrose pulmonaire
	2 (0.3%)
	Infarctus du myocarde
	2(0.3%)
	Fibrillation auriculaire
	2 (0.3%)
Maladies endocriniens (171, 26.4%)	Diabète
	136 (21%)
	Maladies thyroïdiens
Maladies endocriniens (171, 26.4%)	34 (5.3%)
	Obésité
	1 (0.1%)
Maladies respiratoires (39, 6%)	Asthme
	22 (3.4%)
	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
	8 (1.25%)
Maladies respiratoires (39, 6%)	Pneumopathie
	4 (0.6%)
	Tuberculose
	5 (0.8%)
Maladies tumorales (18, 2.4%)	Hyperplasie bénigne de la prostate
	11(1.7%)
	Adénome hypophysaire
	1(0.1%)
	Adénome de l'estomac
	1(0.1%)
Maladies tumorales (18, 2.4%)	Cancer de sein
	2 (0.3%)
	Myélome
	1(0.1%)
	Kyste de larynx
	1(0.1%)
Maladies rénales (9, 1.35%)	Insuffisante rénale
	8 (1.25%)
Maladies rénales (9, 1.35%)	Lithiase rénale
	1(0.1%)
Maladies neuronales (7, 1.1%)	Alzheimer
	3 (0.5%)
	Parkinson
Maladies neuronales (7, 1.1%)	2(0.3%)
	Épilepsie
	2 (0.3%)
Maladies hématologiques (4, 0.6%)	Anémie
	3(0.5%)
Maladies hématologiques (4, 0.6%)	Biermer
	1(0.1%)
Maladies auto-immune (17, 2.75%)	Allergie
	8 (1.25%)
	Rhumatisme
Maladies auto-immune (17, 2.75%)	3 (0.5%)
	Arthrose
	3(0.5%)
Autres (12, 1.5%)	Cholécystectomie
	3 (0.5%)
	Hernie inguinale
	1(0.1%)
	Hernie discale
	1(0.1%)
	Ostéoporose
	1(0.1%)
	Fracture du col fémorale
	2 (0.3%)
Autres (12, 1.5%)	Névrose
	1(0.1%)
	Hyper cholestérol
	2 (0.3%)
	Psychopathie
	2 (0.3%)
	Kyste rénal
	1(0.1%)

VI.2. Analyse des données selon le sexe

VI.2.1. Analyse des données cliniques selon le sexe

Dans notre étude, comme précédemment indiqué, les hommes sont plus susceptibles à la COVID-19 que les femmes (370, 58% contre 270, 42% respectivement) (Tableau 9). Pour l'âge de ces patients, nos résultats ne révélaient pas une différence significative ($63,68 \pm 15,80$ ans pour les hommes vs $62,73 \pm 17,44$ ans les femmes).

D'autre part, lors de l'admission, les hommes présentaient une atteinte moyenne en tomodensitométrie significativement plus élevée que les femmes. Il est possible que cette prévalence plus élevée chez les hommes soit due à leur susceptibilité à la COVID-19. Tandis qu'à l'inverse les femmes présentaient une fréquence respiratoire moyenne significativement plus élevée que les hommes.

D'autre part, en ce qui concerne les symptômes les plus fréquents à l'admission, la dyspnée et l'agitation étaient plus fréquents chez les hommes par rapport aux femmes (Tableau 4). Bien qu'il n'existe pas de consensus scientifique quant à une différence de prévalence de la dyspnée entre les hommes et les femmes, il est plausible que la prévalence plus élevée de la dyspnée chez les hommes soit liée à leur susceptibilité accrue à la COVID-19. Cette maladie peut provoquer une inflammation des voies respiratoires et des poumons, ce qui peut entraîner des difficultés respiratoires et donc de la dyspnée.

A l'inverse une fièvre, une asthénie, une toux, une détresse respiratoire, des douleurs articulaires, un diabète récemment diagnostiqué, une cyanose et une cétose diabétique étaient plus fréquentes chez les femmes par rapport aux hommes. Ce résultat semble contredire les conclusions précédentes de Monopoli et al., qui ont clairement établi que les hommes présentaient plus fréquemment des symptômes tels que la fièvre, l'asthénie, la toux et la dyspnée par rapport aux femmes (**Monopoli et al., 2022**). Néanmoins La cyanose peut être causée par une détresse respiratoire résultant de comorbidités respiratoires telles que l'asthme, qui a été observé chez 5 % des femmes dans notre étude.

Nos résultats ont également montré un taux de mortalité plus élevé chez les hommes (21%) par rapport aux femmes (16%) (Fig. 48).

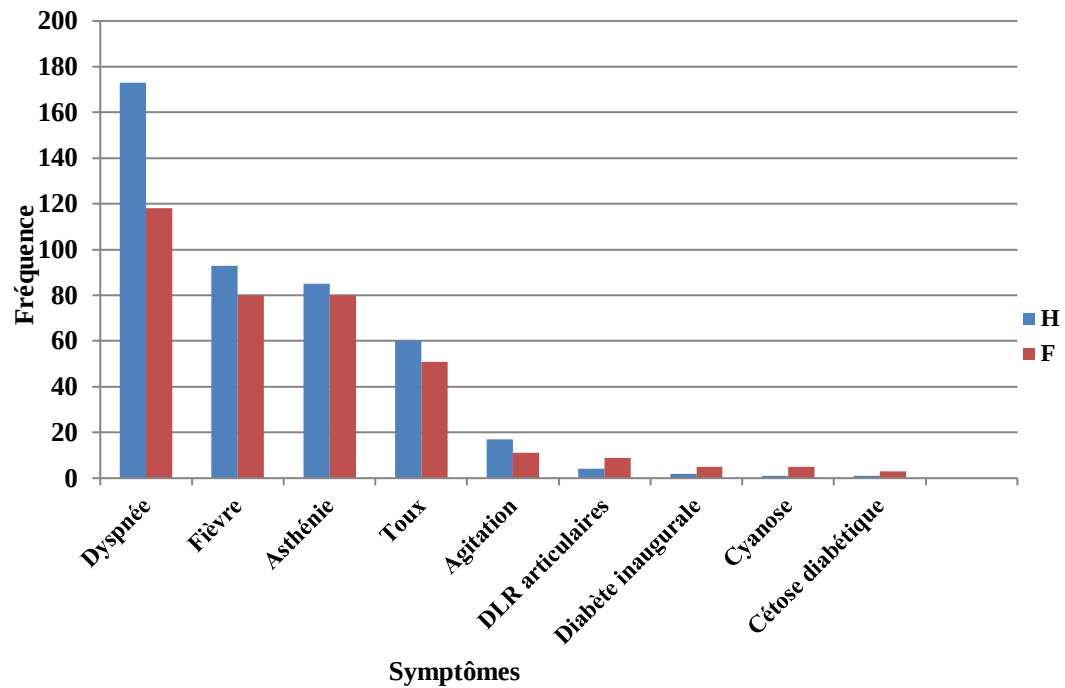


Figure 48 : Répartition des symptômes les plus courants selon le sexe. DLR : Douleurs.

Le tableau 12 présente les paramètres cliniques ainsi que leurs moyennes et fréquences chez les hommes et chez les femmes.

Tableau 12 : Paramètres cliniques chez les hommes et les femmes.

Paramètres	Fréquences (n%)		P Value
	Hommes	Femmes	
Nombre de cas	370	270	0.0001
Age	63.68 ± 15.80	62.73 ± 17.44	0.47
Etat général conservé	143(39%)	117 (43%)	0.23
Etat général moyen	73 (20%)	47 (17%)	0.42
Etat général altéré	32 (9%)	31 (11%)	0.25
Symptômes			
Dyspnée	173 (47%)	118 (44%)	0.4437
Fièvre	93 (25%)	80 (30%)	0.2061
Asthénie	85 (23%)	80 (30%)	0.0573
Toux	60 (16%)	51 (19%)	0.3778
Diarrhée	14 (4%)	6 (2%)	0.2597
Détresse respiratoire	7 (2%)	13(5%)	0.0358
Tirage	19 (5%)	13 (5%)	0.8626
Agitation	17 (5%)	11 (4%)	0.7614
Polypnée	11 (3%)	7 (2.6%)	0.7979
Céphalée	8 (2%)	9 (3%)	0.3628
Douleurs abdominales	8 (2%)	7 (2.6%)	0.7222
Douleurs thoraciques	8 (2%)	5 (2%)	0.7834
Douleurs épigastriques	4 (1%)	4 (1.5%)	
Vertige	5 (1.3 %)	3 (1.1%)	
Douleurs articulaire	4 (1%)	9 (3%)	0.3997
Diabète inaugural	3 (0.8%)	5 (2%)	
Cyanose	1 (0.3%)	5 (2%)	
Vomissement	3 (0.8%)	3 (1.1%)	0.6970
Douleurs musculaires	3 (0.8%)	3 (1.1%)	
Cétose diabétique	1 (0.3%)	3 (1%)	
Pâleur cutanéomuqueuse	2 (0.5%)	1 (0.4%)	
Angoissé	1 (0.3%)	1 (0.4%)	
Hémoptysie	2 (0.5%)	0	
Maux de gorge	0	2 (0.7%)	
Comateux	1 (0.3%)	0	
Sècheresse oculaire	0	1 (0.4%)	
Anosmie	1 (0.3%)	0	
Anorexie	0	1 (0.4%)	
Anoxie	1 (0.3%)	0	
Sècheresse buccale	1 (0.3%)	0	
Sibilant	0	1 (0.4%)	
Trouble du sommeil	1 (0.3%)	0	
Saturation d'oxygène (326) (233)	90.44 ± 9.26	90.94 ± 9.23	0.5288
Fréquence cardiaque (224) (173)	93.10 ± 60.16	87.64 ± 17.46	0.2482
Fréquence respiratoire(77) (70)	29.12 ± 6.02	32.53 ± 22.14	0.0001
Tomodensitométrie (313) (218)	49.65 ± 16.36	44.5 ± 18.1	0.0007
Grossesse	0	8	
Vaccination	2	0	
Séjour hospitalier (359) (266)	9.61 ± 6.93	9.56 ± 6.57	0.92
Mortalité	77 (21%)	44 (16%)	0.14

VI.2.2. Analyse des données biologiques selon le sexe

En ce qui concerne les paramètres biologiques, notre résultats montraient que la ferritine, la CRP, les neutrophiles, les globules rouges, le volume globulaire moyen, les hématocrites, l'hémoglobine, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine et le taux globulaire moyen en hémoglobine exhibaient des taux significativement élevés chez les hommes par rapport aux femmes. A l'inverse, des taux d'hémoglobine glyquée, de la natrémie, de la chlorémie, de lymphocytes, de red cell distribution width et d'hormone thyroïdienne stimulante étaient significativement plus élevés chez les femmes par rapport aux hommes (Tableau 13). Dans une étude précédemment réalisée par Meng et al., les auteurs ont été démontrés que la ferritine, la CRP, les neutrophiles et l'hématocrite ont été présentés élevés chez les hommes par rapport aux femmes par contre les lymphocytes et l'hémoglobine glyquée étaient plus élevés chez les femmes par rapport aux hommes (**Meng et al., 2022**).

Tableau 13 : Paramètres biologiques chez les femmes et les hommes.

Paramètres	Fréquences (n)		P value
	Hommes (370)	Femmes (270)	
D-dimère(370,270)	1718.08 ± 2151.58	1493.72 ± 1959.66	0.1773
Protéine C-réactive (277,208)	109.55 ± 75.48	88.75 ± 72.32	0.0024
Natrémie (297,216)	135.53 ± 8.05	137.59 ± 9.18	0.0072
Chlorémie (275,201)	101.86 ± 4.83	103.23 ± 5.85	0.0054
Créatinine (278,208)	12.08 ± 8.24	11.53 ± 9.89	0.5045
Urée (269,196)	0.48 ± 0.31	0.51 ± 0.73	0.5464
Glycémie (225, 161)	1.56 ± 0.81	1.61 ± 0.91	0.5705
Numération formule sanguine			
Globules blancs (312,219)	9.91 ± 5.24	9.43 ± 4.89	0.2860
Neutrophiles (233,154)	82.29 ± 9.26	79.50 ± 11.14	0.004
Lymphocytes (271,195)	11.88 ± 8.17	14.85 ± 11.31	0.001
Monocytes(228,163)	4.99 ± 3.35	5.36 ± 5.29	0.39
Eosinophiles (228,155)	0.52 ± 0.81	0.57 ± 1.02	0.59
Basophiles (234,157)	0.25 ± 0.25	0.27 ± 0.23	0.42
Globules rouges (303,215)	4.67 ± 0.72	4.34 ± 0.59	0.0001
Hémoglobine (311,219)	13.54 ± 2.10	12.09 ± 1.85	0.0001
Hématocrite (239,165)	41.32 ± 6.10	37.34 ± 5.65	0.0001
Volume globulaire moyen (238,166)	87.50 ± 6.90	85.18 ± 10.14	0.0065
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (238,163)	28.90 ± 3.01	28.19 ± 2.81	0.01
Taux globulaire moyen en hémoglobine (238,166)	33.03 ± 1.79	32.60 ± 1.54	0.01
Red cell distribution width (230,154)	13.29 ± 2.09	13.8 ± 3.23	0.06
Plaquettes (305,214)	239.61 ± 111.39	235.04 ± 93.90	0.62
Volume plaquettaire moyen (233,155)	10.12 ± 1.44	10.37 ± 1.71	0.12
Taux de prothrombine (156,94)	85.36 ± 16.60	85.54 ± 19.49	0.9381
International normalised Ratio (142,72)	1.28 ± 1.26	1.41 ± 1.45	0.4989
Ferritine (108,80)	1041.89 ± 688.36	618.62 ± 578.69	0.0001
Troponine ultrasensible (107,74)	24.22 ± 71.11	31.61 ± 114.79	0.59
Lactico-déshydrogénase (109,58)	473.13 ± 539.12	366.61 ± 195.82	0.1482
Glutamate-oxaloacetate transaminase (76,52)	50.08 ± 62.29	45.14 ± 46.59	0.6277
Glutamate-pyruvate transaminase (75,50)	40.89 ± 37.29	37.61 ± 39.86	0.6402
Immunoglobuline M (52,28)	2.75 ± 5.78	2.27 ± 2.68	0.6792
Immunoglobuline G (52,28)	7.57 ± 14.41	7.24 ± 10.60	0.9154
Vitesse de sédimentation (38,26)	64.97 ± 36.53	71.15 ± 30.74	0.4818
Hémoglobine glyquée (21,18)	7.64 ± 3.12	59.76 ± 131.49	0.0001
Fibrinogène (11,3)	137.90 ± 4.36	136 ± 5.29	0.5316
Hormone thyroïdienne stimulante (5, 5)	0.21 ± 0.17	1.48 ± 1.54	0.0001
Bilirubine (4,3)	123.07 ± 227.41	145.74 ± 124.57	0.8838
Triglycérides (4,0)	1.34 ± 0.90		
Acide urique (2,3)	45.5 ± 48.79	96.66 ± 70.21	0.4449
Polymerase chain reaction +	38	21	0.26
Polymerase chain reaction -	5	4	0.90
Teste antigénique +	64	40	0.37
Teste antigénique-	11	10	0.34

VI.2.3. Fréquence des comorbidités selon le sexe

La gravité de l'infection à SARS-CoV-2 était plus susceptible d'être aggravée par l'existence de certaines maladies chroniques. De façon globale, les femmes étaient significativement susceptibles à l'hypertension artérielle (HTA), aux maladies thyroïdiennes et à l'asthme que les hommes. De plus, malgré le fait que la différence n'était pas significative, les cardiopathies et le diabète étaient plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes (Fig. 49). Selon les résultats de Monopoli et ses collègues, l'hypertension artérielle était plus fréquente chez les femmes en revanche les hommes étaient susceptibles à les cardiopathies (**Monopoli et al., 2022**). Les changements hormonaux chez les femmes, en particulier pendant la grossesse et la ménopause, peuvent contribuer à l'apparition de l'hypertension artérielle (HTA). Comme mentionné précédemment, notre étude a révélé que l'âge moyen des femmes était de $61,78 \pm 16,78$ ans, et nous avons également observé la présence de huit femmes enceintes. Ainsi, les hormones peuvent jouer un rôle dans le risque de maladies cardiaques. Les femmes ont généralement une protection hormonale naturelle avant la ménopause grâce aux hormones féminines, notamment les œstrogènes, qui ont un effet bénéfique sur le système cardiovasculaire (**Dessapt et Gourdy, 2012**). Les hommes, en revanche, ont tendance à avoir des taux d'hormones différentes, ce qui peut influencer leur risque de maladies cardiaques.

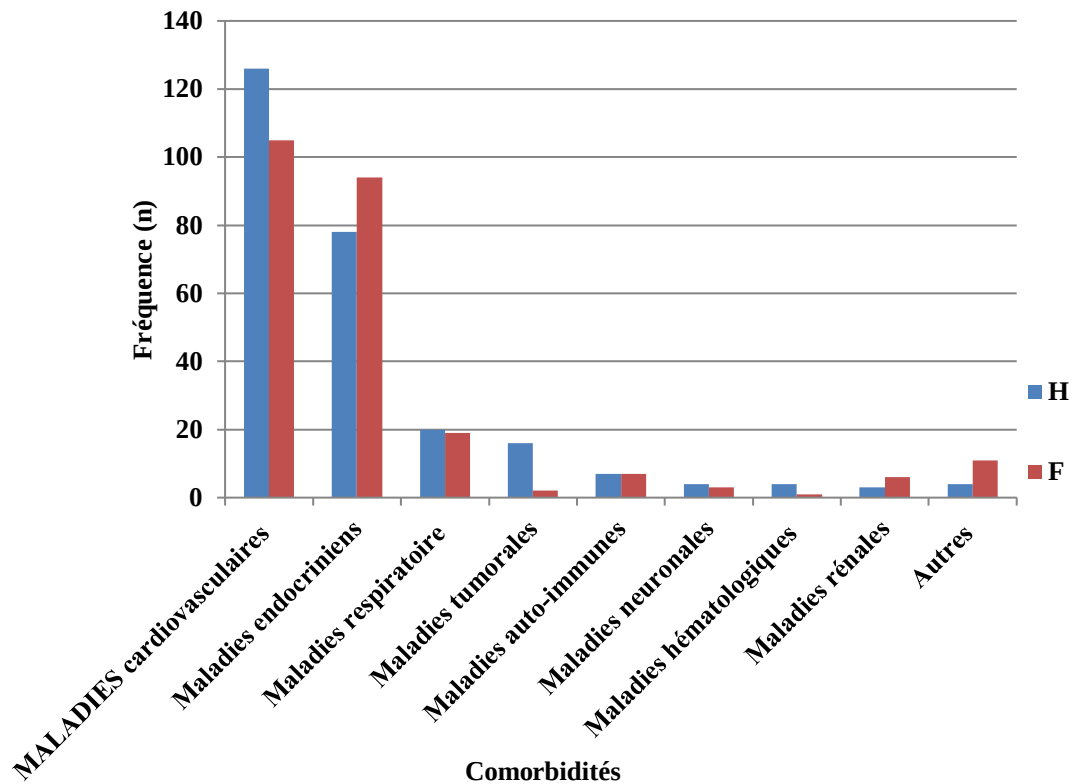


Figure 49 : Répartition des comorbidités selon le sexe.

Le tableau 14 présente les statistiques concernant la répartition des antécédents chez les femmes et les hommes, en termes de fréquence.

Tableau 14 : Comorbidités selon le sexe.

Antécédents		Fréquences (n%)		P Value
		Hommes (370)	Femmes (270)	
Maladies cardiovasculaires (126, 105)	Hyper tension artériel	77 (21%)	82 (30%)	0.02
	Cardiopathie	41 (11%)	19 (7%)	0.0830
	Embolie pulmonaires	4 (1%)	2 (0.7%)	
	Fibrose pulmonaire	2 (0.5%)	0	
	Infarctus du myocarde	1 (0.3%)	1 (0.4%)	
	La fibrillation auriculaire	1 (0.3%)	1 (0.4%)	
Maladies endocriniens (78, 94)	Diabète	73 (20%)	63(23%)	0.2711
	Maladies thyroïdiens	4 (1%)	31 (11%)	0.0001
	Obésité	1 (0.3%)		
Maladies respiratoires (20, 19)	Asthme	8 (2%)	14 (5%)	0.03
	Bronchopneumopathie chronique obstructive	6 (1.6%)	2 (0.7%)	
	Pneumopathie	3 (0.8%)	1 (0.4%)	
	Tuberculose	3 (0.8%)	2 (0.7%)	
Maladies tumorales (16, 2)	Adénome de prostate	1 (0.3%)	0	
	Adénome hypophysaire	0	1 (0.4%)	
	Adénome de l'estomac	1 (0.3%)	0	
	Cancer de sein	1 (0.3%)	1 (0.4%)	
	Myélome	1(0.3%)	0	
	Hyperplasie bénigne de la prostate	11 (3%)	0	0.004
	Kyste de larynx	1 (0.3%)	0	
Maladies rénale (3, 6)	Insuffisante rénale	3 (0.8%)	5 (1.8%)	
	Lithiase rénale	0	1 (0.4%)	
Maladies neuronales (4, 3)	Alzheimer	2 (0.5%)	1 (0.4%)	
	Parkinson	0	2 (0.7%)	
	Epilepsie	2 (0.5%)	0	
Maladies hématologiques (4, 1)	Anémie	3 (0.8%)	1 (0.4%)	
	Biermer	1 (0.3%)	0	
Maladies auto-immune (7, 7)	Allergie	4 (1%)	4 (1.5%)	
	Rhumatisme	2 (0.5%)	1 (0.4%)	
	Arthrose	1 (0.3%)	2 (0.7%)	
Autres (4, 11)	Cholécystectomie	0	3 (1%)	
	Hernie inguinale	1 (0.3%)	0	
	Hernie discale	0	1 (0.4%)	
	Ostéoporose	0	1 (0.4%)	
	Fracture du col fémorale	0	2 (0.7%)	
	Névrose	0	1 (0.4%)	
	Hyper cholestérol	1 (0.3%)	1 (0.4%)	
	Psychopathe	2 (0.5%)	0	
	Kyste rénal	0	1 (0.4%)	
	Hépatite B	0	1 (0.4%)	

VI.3. Variation des données chez les survivants par rapport aux décédés

Nous avons étudié les données cliniques, biologiques et les comorbidités des patients qui ont malheureusement perdu la vie suite au COVID 19, ainsi que celles des survivants, afin d'analyser l'impact de l'âge, des symptômes courants du SARS CoV-2 et des maladies préexistantes sur le taux de mortalité.

VI.3.1. Variation des données cliniques chez les survivants par rapport aux décédés

Le tableau 15 présente un résumé des données cliniques des survivants et des patients décédés. Pour ces patients, 46% présentaient un état de santé conservé à l'admission étaient des survivants, tandis que 25% présentaient un état de santé altéré à l'admission étaient des décédés. Les symptômes tels que la carence en oxygène, la détresse respiratoire, le tirage, la polypnée, l'agitation, les douleurs abdominales et les douleurs thoraciques étaient statistiquement plus fréquents chez les patients décédés par rapport aux survivants. En revanche les survivants présentaient des symptômes tels que la dyspnée et la céphalée de manière significativement plus fréquente que les patients décédés (Fig. 50). Selon les études de Wang et son équipe montraient que la principale cause de décès est la détresse respiratoire (DR). Pour l'ensemble de nos 77 décédés, la DR est la principale cause de décès ce qui suggère que l'infection par le SRAS-CoV affecte principalement le système respiratoire (**Wang et al., 2020**). La détresse respiratoire se produit lorsque le système respiratoire ne peut pas fournir une quantité suffisante d'oxygène aux tissus du corps donc il est possible que la DR provoque la carence en oxygène ce qui peut entraîner une agitation.

Nos résultats révélaient un taux de mortalité de 19%, soit 121 patients décédés. Parmi ces patients, 77 (64%) étaient des hommes tandis que 44 (36%) étaient des femmes (Fig. 50). Les premières données sur la mortalité selon le sexe de la pandémie de COVID-19 indiquaient que les hommes recensent plus de décès liés à la COVID-19 que les femmes dans presque tous les pays pour lesquels de telles données sont disponibles (**Purdie et al., 2020**). Selon les recherches menées par Chen et ses collègues, ainsi que par Varga et son équipe, l'une des explications partielles possibles du plus grand nombre de décès liés à la COVID-19 chez les hommes réside dans les différences immunologiques liées au sexe (**Chen et al., 2020 ; Varga et al., 2020**).

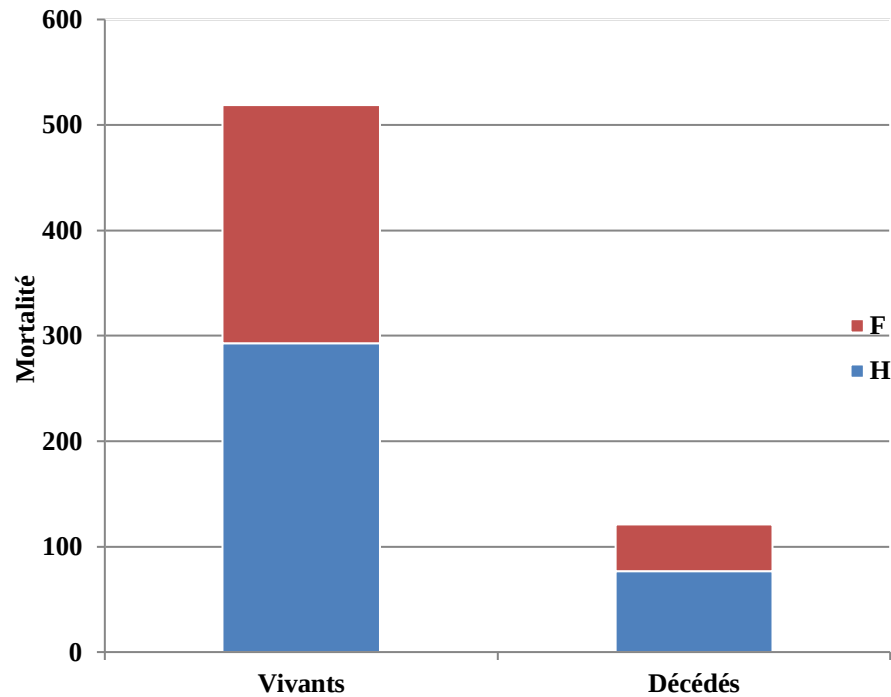


Figure 50 : Répartition de la mortalité des patients par sexe.

De plus, les résultats de notre étude indiquaient que les patients décédés étaient significativement plus âgés que les survivants. Selon Guan et ses collègues, l'affaiblissement du système immunitaire lié à l'âge et à une inflammation accrue qui pourrait favoriser la réplication virale et des réponses prolongées à cette inflammation, causant des dommages durables au poumon et parfois d'autres organes (**Guan et al., 2020**).

Les patients décédés présentaient, en plus de leur âge avancé, des résultats significativement plus élevés en termes d'atteinte en tomodensitométrie. De plus, ils affichaient des fréquences cardiaques et respiratoires significativement plus élevées que celles des survivants. Ce résultat semble être en accord avec ce qui avait été démontré précédemment par Tao et al. qui ont clairement montré que la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire étaient des paramètres significativement plus élevées chez les patients décédés (**Tao et al., 2020**).

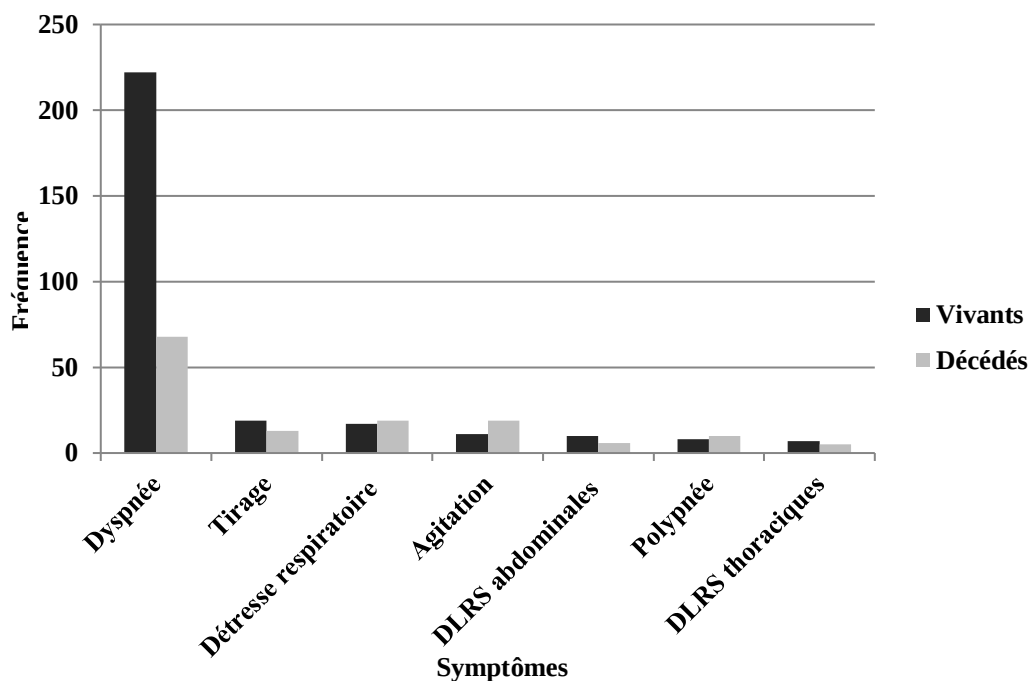


Figure 51 : Répartition des symptômes les plus courants chez les décédés et les survivants.

DLRS: douleurs abdominales

Enfin, nos résultats indiquent que la durée moyenne de séjour à l'hôpital des patients décédés était significativement supérieure à celle des survivants. Cela pourrait être dû à certains facteurs tels que la gravité de l'état de santé. Selon nos résultats, les patients décédés présentaient un état de santé altéré plus que les survivants. Par contre, les survivants présentaient un état de santé conservé plus que les décédés. Ainsi que la complexité des cas ; certains patients décédés peuvent présenter des conditions médicales complexes tels que la DR, le tirage, l'agitation et la polypnée (Tableau 15).

Tableau 15 : Paramètres cliniques chez les décédés et les survivant

Paramètres	Fréquences (n%)		P-value
	Survivants	Décédés	
Nombre de cas	519	121	0.0001
Femmes	226 (44%)	44 (36%)	0.14
Hommes	293 (56%)	77 (64%)	0.14
Age	61.78 ± 16.78	69.38 ± 13.67	0.0001
Etat général conservé	237 (46%)	24 (20%)	0.0001
Etat général moyen	93 (18%)	27 (22%)	0.2647
Etat généra altéré	34 (7%)	30 (25%)	0.0001
Dyspnée	222 (43%)	68(13%)	0.0076
Fièvre	142 (27%)	31(26%)	0.69
Toux	90 (17%)	21(17%)	0.99
Asthénie	129 (25%)	35(29%)	0.35
Diarrhée	17 (3%)	4(3%)	0.98
Détresse respiratoire	17 (3%)	19(16%)	0.0001
Tirage	19(4%)	13(11%)	0.001
Agitation	11(2%)	19(16%)	0.0001
Polypnée	10(2%)	8(7%)	0.005
Céphalée	18(3%)	0(0%)	0.03
Douleurs abdominales	10(2%)	6(5%)	0.05
Douleurs thoraciques	7(1%)	5(4%)	0.04
Douleurs épigastriques	7(1%)	4(3%)	0.36
Vertige	7(1%)	1(1%)	
Douleurs articulaire	7(1%)	2(2%)	
Diabète inaugural	5(1%)	3(2%)	
Cyanose	4(0.8%)	2(2%)	
Vomissement	4(0.8%)	2(2 %)	0.36
Douleurs musculaires	5(0.8%)	1(1%)	
Cétose diabétique	2(0.4%)	2(2%)	
Pâleur cutané muqueuse	3(0.6%)	0(0%)	
Angoissé	2(0.4%)	0(0%)	
Hémoptysie	1(0.2%)	1(1%)	
Maux de gorge	2(0.4%)	0(0%)	
Comateux	0(0%)	1(1%)	
Sècheresse oculaire	1(0.2 %)	0(0%)	
Anosmie	0(0%)	1(1%)	
Anorexie	0(0%)	1(1%)	
Anoxie	1(0.2%)	0(0%)	
Sècheresse buccal	0(0%)	1(1%)	
Sibilant	1(0.2%)	0(0%)	
Trouble du sommeil	1(0.2%)	0(0%)	
Saturation d'oxygène (453,108)	92.31 ± 6.	8684.40 ± 11.57	0.0001
Fréquence cardiaque (322,76)	86.66 ± 16.39	104.61± 92.12	0.001
Fréquence respiratoire (113,34)	28.96 ± 6.17	31.32 ± 6.27	0.05
Tomodensitométrie (436,97)	46.04 ± 16.82	54.17 ± 17.83	0.0001
Grossesse	8	0	0.16
Vaccination	2	0	
Séjour hospitalier (506,119)	9.27 ± 6.23	10.95 ± 8.61	0.01

VI.3.2. Comparaison des données biologiques chez les décédés et les survivants

Notre étude, montraient que la glycémie, la créatinémie, la CRP, les globules blancs et les neutrophiles exhibaient des taux significativement élevés chez les patients décédés par rapport aux survivants. A l'inverse des taux de natrémie et des lymphocytes étaient significativement plus élevés chez les survivants par rapport aux décédés (Tableau 16). D'après l'étude de Mahiat et ses collègues, les taux de la CRP et les neutrophiles étaient élevés chez les décédés que les survivants. Par contre, le taux des lymphocytes était élevé chez les survivants que les décédés **(Mahiat et al., 2020)**. En plus Tao et al., montraient que la créatinémie était élevée chez les décédés que la natrémie était élevée chez les survivants **(Chen et al., 2020)**. Il a été noté que le virus SARS-CoV-2 peut avoir la capacité d'infecter directement les cellules rénales, provoquant ainsi une inflammation et des dommages aux reins en se liant au récepteur principal du virus SARS-CoV-2, connu sous le nom d'ACE2, qui est exprimé à la surface des cellules rénales **(Wu et al., 2020)**. Cette affection rénale associée au COVID-19 peut contribuer à une augmentation des niveaux de créatinine chez certains patients. Les patients décédés n'ont pas été pris en charge rapidement par les soins médicaux appropriés. Ce retard peut aggraver les complications rénales et augmenter les niveaux de créatinémie.

L'inflammation joue un rôle crucial dans le contexte de la COVID-19, et il a été observé que la tempête de cytokines inflammatoires aggrave la gravité de la maladie **(Liu et al., 2020)**. Cette tempête de cytokines est considérée comme essentielle dans la progression de la COVID-19 et peut entraîner des complications graves, voire la mort. Une réaction inflammatoire sévère peut entraîner une augmentation significative des niveaux de CRP (protéine C-réactive) chez les patients gravement atteints. Les patients décédés peuvent avoir présenté une réponse inflammatoire plus prononcée que les survivants, ce qui se traduit par des niveaux plus élevés de CRP.

De plus, des études récentes ont également confirmé une diminution significative des lymphocytes chez les décédés. Cette lymphocytopénie est due à la destruction des lymphocytes par l'invasion spécifique des particules virales et à l'apoptose des lymphocytes **(Wang et al., 2020)**. De même l'augmentation des taux de lymphocytes chez les survivants par rapport aux décédés peut s'expliquer, chez les patients décédés, qu'il est possible que la réponse immunitaire ait été insuffisante pour contrôler l'infection virale de manière efficace, et que les lymphocytes jouent un rôle protecteur dans la gravité de la maladie.

Tableau 16 : Paramètres biologiques chez les décédés et les survivants.

Paramètres	Fréquences		P-value
	Survivants (519)	Décédés (121)	
D-dimère (519,121)	1618.07 ± 2133.83	1647.42 ± 1805.41	0.8887
Protéine C-réactive (389,96)	96.64 ± 73.89	116.80 ± 76.58	0.0179
Natrémie (419,95)	136.72 ± 8.53	134.99 ± 8.81	0.0767
Chlorémie (387,89)	102.74 ± 5.34	102.60 ± 5.28	0.8233
Kaliémie (419,97)	3.89 ± 0.59	3.99 ± 0.62	0.1418
Créatinine (394,92)	11.34 ± 8.62	14.02 ± 10.13	0.0098
Urée (379,86)	0.48 ± 0.55	0.55 ± 0.38	0.2630
Glycémie (317,69)	1.54 ± 0.80	1.76 ± 1.05	0.0521
Globules blancs (436,95)	9.40 ± 4.94	11.16 ± 5.57	0.0022
Neutrophile (319,68)	80.50 ± 10.29	84.40 ± 8.74	0.0038
Lymphocyte (379,87)	13.76 ± 14.10	10.34 ± 6.96	0.0283
Monocyte (324,67)	5.26 ± 4.52	5.62 ± 2.64	0.5293
Eosinophile (321,67)	0.58 ± 0.92	0.35 ± 0.75	0.0560
Basophile (323,68)	0.26 ± 0.25	0.23 ± 0.17	0.3457
Globules rouges (425,93)	4.53 ± 0.69	4.54 ± 0.70	0.8996
Hémoglobine (434,96)	12.92 ± 2.13	13.02 ± 2.09	0.6764
Hématocrite (333,71)	39.59 ± 6.17	40.21 ± 6.5	0.4468
Volume globulaire moyen (334,70)	86.42 ± 8.01	87.17 ± 10.35	0.5003
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (331,70)	28.54 ± 3.05	28.93 ± 2.36	0.3143
Taux globulaire moyen en hémoglobine (334,70)	32.86 ± 1.78	32.81 ± 1.30	0.8238
Red cell distribution width (317,67)	13.42 ± 2.76	13.85 ± 1.78	0.2225
Plaquettes (425,94)	240.79 ± 105.78	223.88 ± 97.60	0.1557
Volume plaquettaire moyen (319,69)	10.17 ± 1.61	10.44 ± 1.25	0.1911
Taux de prothrombine (207,43)	85.99 ± 17.10	82.73 ± 20.37	0.2727
International normalised Ratio (177,37)	1.27 ± 0.98	1.6 ± 2.36	0.1682
Ferritine (155,33)	845.30 ± 664.97	939.15 ± 665.07	0.4626
Troponine ultrasensible (149,32)	24.37 ± 86.10	40.62 ± 113.07	0.3624
Lactico-déshydrogénase (136,31)	422.71 ± 487.20	495.02 ± 246.91	0.6396
Glutamate-pyruvate transaminase (103,22)	39.18 ± 34.45	41.40 ± 53.44	0.8058
Glutamate-oxaloacetate transaminase (106,22)	46.82 ± 36.61	74.86 ± 109.19	0.0336
Immunoglobuline M (66,14)	2.75 ± 5.24	1.81 ± 2.90	0.5187
Immunoglobuline G (66,14)	8.26 ± 14	3.68 ± 7.08	0.2385
Vitesse de sédimentation (52,12)	65.5 ± 34.68	76.08 ± 31.88	0.3079
Hémoglobine glyquée (32,7)	32.35 ± 98.75	28.7 ± 54.86	0.9256
Fibrinogène (10,4)	137.6 ± 4.22	137.25 ± 5.61	0.8999
Hormone thyroïdienne stimulante (6,4)	1.06 ± 1.36	0.3 ± 0.18	0.3077
Bilirubine (7,0)	132.79 ± 176.57		
Triglycérides (5,0)	1.43 ± 0.80		
Acide urique (3,2)	52.33 ± 36.47	112 ± 91.92	0.3615
Polymérase chain reaction +	44	15	0.1796
Polymerase chain reaction -	8	1	0.5475
Teste antigénique +	81	24	0.2581
Teste antigénique -	17	2	0.3436

VI.3.3. Variation des comorbidités entre les décédés et les survivants

Pour les comorbidités, à la lumière de nos résultats, il est bien évident que les maladies cardiovasculaires notamment l'hypertension artérielle et les cardiopathies et endocriniennes notamment le diabète sont plus fréquentes que ce soit chez les sujets survivants à l'infection ou ceux qui ont été décédés (Fig 52, Tableau 17). Néanmoins, et malgré que la fréquence n'était pas statistiquement significative, les cardiopathies étaient plus fréquemment relevées chez les sujets décédés que chez les survivants (17 (14%) Vs 45 (8%)). Wang et ses collègues également monteraient que la majorité des sujets décédés étaient des hommes qui présentaient souvent des maladies cardiaques (**Wang et al.2020**). D'après les auteurs, l'âge élevé est un facteur des lésions myocardiques ce qui concorde avec notre étude où l'âge de nos patients décédés était en moyenne trop élevé (69.38 ± 13.67 ans).

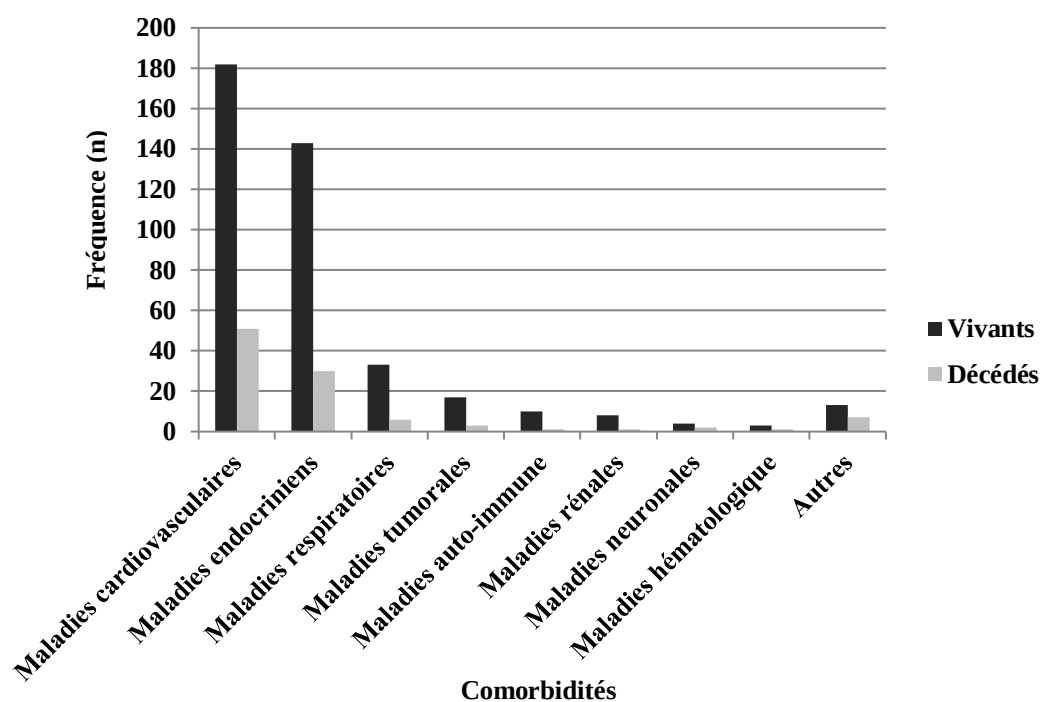


Figure 52 : Comorbidités pour les survivants et décédés.

Le tableau 17 présente les statistiques concernant la répartition des antécédents chez les décédés et les survivants en termes de fréquence.

Tableau 17 : Fréquences des comorbidités des patients décédés et des survivants.

Antécédents		Survivants (519)	Décédés (121)	P-value
Maladies cardiovasculaires (182,51)	Hypertension artérielle	129(25%)	30(25%)	0.9886
	Cardiopathie	45(9%)	17 (14%)	0.0716
	Embolie pulmonaires	5(1%)	1(1%)	0.8881
	Fibrose pulmonaire	1(0.2%)	1(1%)	0.9886
	Infarctus du myocarde	2(0.4%)	0(0%)	
	Fibrillation auriculaire	0(0%)	2(2%)	
Maladies endocriniens (143,30)	Diabète	111(21%)	27(22%)	0.8234
	Maladies thyroïdiens	31(6%)	3(2%)	0.1228
	Obésité	1(0.2%)	0(0%)	
Maladies respiratoires (33,6)	Asthme	18(3%)	4(3%)	0.9296
	Broncho-pneumopathie chronique obstructive	6(1%)	2(2%)	
	Pneumopathie	4(1%)	0(0%)	
	Tuberculose	5(1%)	0(0%)	
Maladies tumorales (17,3)	Adénome de prostate	1(0.2%)	0(0%)	
	Adénome hypophysaire	1(0.2%)	0(0%)	
	Adénome de l'estomac	1(0.2%)	0(0%)	
	Cancer de sein	2(0.4%)	0(0%)	
	Myélome	1(0.2%)	0(0%)	
	Hyperplasie bénigne de la prostate	11(2%)	2(2%)	0.7432
	Kyste de larynx	0(0%)	1(1%)	
Maladies rénales (8,1)	Insuffisante rénale	7(1%)	1(1%)	
	Lithiase rénale	1(0.2%)	0(0%)	
Maladies neuronales (4,2)	Alzheimer	1(0.2%)	2(2%)	
	Parkinson	2(0.4%)	0(0%)	
	Epilepsie	2(0.4%)	0(0%)	
Maladies hématologiques (3,1)	Anémie	2(0.4%)	1(1%)	
	Biermer	1(0.2%)	0(0%)	
Maladies auto-immune (10,1)	Allergie	7(1%)	1(1%)	
	Rhumatisme	3(0.6%)	0(0%)	
Autres (13,7)	Cholécystectomie	3(0.6%)	0(0%)	
	Hernie inguinale	1(0.2%)	0(0%)	
	Arthrose	3(0.6%)	2(2%)	
	Hernie discale	0(0%)	1(1%)	
	Ostéoporose	0(0%)	1(1%)	
	Fracture du col fémorale	1(0.2%)	1(1%)	
	Névrose	0(0%)	1(1%)	
	Hyper cholestérol	2(0.4%)	0(0%)	
	Psychopathe	2(0.4%)	0(0%)	
	Kyste rénal	1(0.2%)	0(0%)	
	Hépatite B	0(0%)	1(1%)	

D'autres analyses des données cliniques, biologiques selon les tranches d'âge et selon les variants ont été effectuées voir les annexes 1, 2, 3, 4,5 et 6.

VI.4. Analyse des données de d-dimère

VI.4.1. Variation de d-dimères selon le sexe

Selon notre étude, la valeur moyenne de d-dimère était plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes. Malgré que cette différence en moyenne n'était pas statistiquement significative, nos résultats démontraient que le nombre de sujets de sexe masculin pour lesquels des taux de d-dimères dépassaient la valeur seuil était significativement plus élevé à celui des femmes (Tableau 18). Ce résultat est en nette concordance avec l'étude d'Abeda et al., qui démontrait l'existence d'une augmentation significativement plus élevée des concentrations de D-dimères chez les patients masculins par rapport aux patients féminins infectés par la COVID-19 (Abeda et al., 2022).

Tableau 18 : Valeurs des d-dimères selon le sexe

D-dimère	Hommes	Femmes	P-value
Moyennes	1718.08 ± 2151.58	1493.72 ± 1959.66	0.17
Fréquences*	282 (76%)	87 (27%)	0.0001

*Patients avec D-Dimère supérieure à la valeur seuil.

VI.4.2. Variation des valeurs des d-dimères selon les tranches d'âge

Selon nos résultats, nous avons constaté une augmentation constante dans les valeurs moyennes des d-dimères au fil de l'âge. En effet, les individus les plus âgés (dont l'âge est supérieur à 60) ans présentaient des taux de D-dimère en moyenne plus élevée que les sujets jeunes (dont l'âge varie entre 16 et 40 ans) (Tableau 19). De plus, nos résultats démontraient que les individus de plus de 60 ans sont plus susceptibles d'exhiber des taux supérieurs à la valeur seuil que sujets jeunes. Les résultats de Zuily et al. confirment que l'élévation significative des niveaux de D-dimères observée dans le contexte du COVID-19 peut être expliquée par divers mécanismes, notamment l'âge avancé (Zuily et al., 2020).

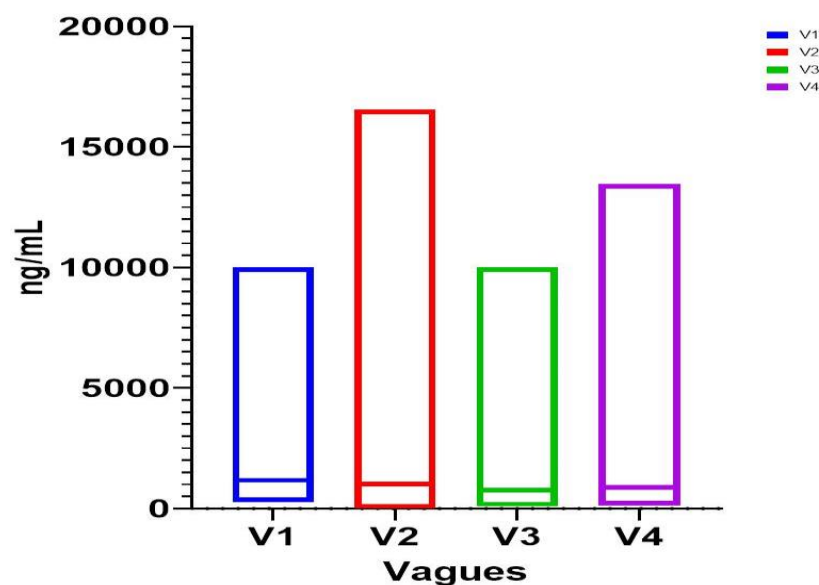
Tableau 19 : Valeurs des d-dimères selon les tranches d'âge

D-Dimère	16–40 ans	40–60 ans	>60 ans
Moyennes	1039.90 ± 1183.37	1380.69 ± 1930.79	1848.09 ± 2238.14
Fréquence*	47 (59%)	122 (71%)	321 (83%)

*Patients avec D-Dimère supérieure à la valeur seuil.

VI.4.3. Analyse des données de d-dimères selon les vagues

A la lumière des résultats obtenus, des niveaux de d-dimères en moyenne supérieurs à la valeur seuil sont constatés pendant les quatre vagues de l'épidémie. Néanmoins, ces niveaux de d-dimères semblent être en moyenne élevés pendant les deux premières vagues de l'infection et déclinent légèrement pendant la troisième et la quatrième vague (Fig. 53). Ce même résultat est constaté concernant le nombre de patient pour lesquels les taux de d-dimères dépassaient la valeur seuil et qui étaient plus nombreux, chez les deux sexes, pendant les deux premières vagues par rapport aux deux dernières (Tableau 20).

**Figure 53** : Répartition des valeurs des d-dimères par les vagues.

Enfin notre étude démontrait une baisse des taux moyens observés des d-dimères chez les deux sexes au fil des différentes vagues. Toutefois, il est important de souligner que l'intensité de cette diminution peut différer entre les hommes et les femmes. (Fig. 54).

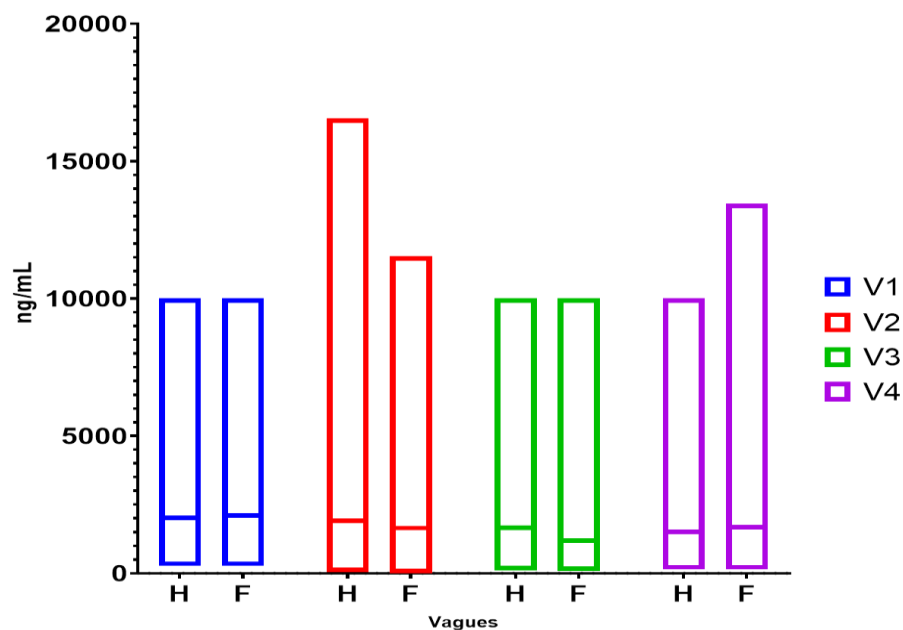


Figure 54 : Variation de d-dimère selon les vagues et le sexe.

Les hommes présentaient une diminution progressive de la moyenne des niveaux de d-dimères au fil des vagues. Ces résultats suggèrent une tendance générale à la baisse des valeurs moyennes de d-dimères chez les hommes au fil des vagues. Pour les femmes, elles commencent avec une moyenne légèrement plus élevée que celle des hommes à la Vague 1. Ensuite, cette moyenne diminue à la Vague 2 et à la Vague 3. Cependant, à la Vague 4, nous constatons une légère augmentation. (Tableau 20).

Tableau 20 : Valeurs des d-dimères selon la vague

	Vague 1	Vague 2	Vague 3	Vague 4
Moyennes	2059.75 ± 2396.41	1803.88 ± 2307.64	1463.01 ± 1901.72	1580.13 ± 1968.11
Hommes	2017.22 ± 2427.92	1907.17 ± 2391.93	1652.17 ± 2139.39	1503.05 ± 1690.94
Femmes	2102.28 ± 2420.84	1642.21 ± 2176.41	1193.95 ± 1467.64	1673.37 ± 2269.61
Fréquences*	37 (84%)	148 (83%)	201 (72%)	104 (76%)
Hommes	18 (90%)	89 (82%)	119 (72%)	56 (75%)
Femmes	20 (87%)	59 (84%)	82 (71%)	48 (76%)

*Patients avec D-Dimère supérieure à la valeur seuil.

VI.4.4. Variation des valeurs de d-dimères chez les survivants par rapport aux décédés

D'après notre étude, le taux moyen de d-dimères était légèrement élevé chez les décédés par rapport aux survivants (Fig. 55).

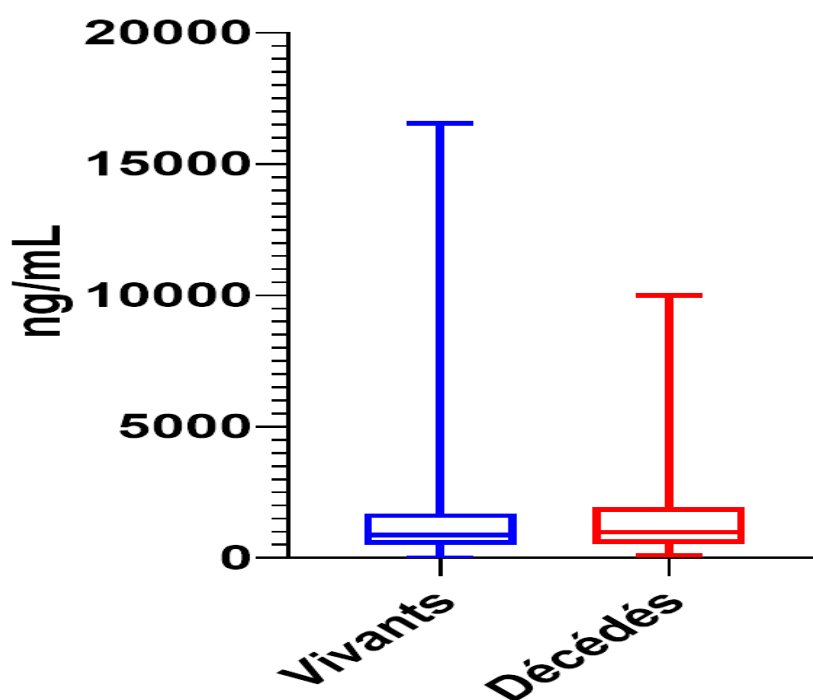


Figure 55 : Valeurs des d-dimères chez les survivants et les décédées.

Par ailleurs, nos observations suggèrent que le pourcentage de valeurs dépassant le seuil est significativement plus élevé chez les décédés par rapport aux vivants. Ce résultat semble être en accord avec ce qui avait été démontré précédemment par Tao et ses collègues qui ont clairement montré que le taux des d-dimères étaient plus élevé chez les décédés par rapport aux survivants (**Chen et al., 2020**). De plus, Poka-Mayap et al., ont montré que les d-dimères ont été décrits comme facteur associé aux décès de la COVID-19 (**Poka-Mayap et al., 2023**) (**Tableau 21**).

Tableau 21 : Valeurs des d-dimères chez les survivants et les décédés.

	Survivants	Décédés	P-value
Moyennes	1616.36 ± 2132.12	1647.42 ± 1805.41	0.88
Hommes	1726.55 ± 2249.61	1685.85 ± 1741.0.3	0.88
Femmes	1479.72 ± 2002.24	1580.17 ± 1931.73	0.75
Fréquences*	395 (76%)	95 (79%)	0.0001
Hommes	218 (74%)	64 (83%)	0.11
Femmes	176 (78%)	31 (70%)	0.28

*Patients avec D-Dimère supérieure à la valeur seuil.

Enfin il est noté le pourcentage de valeurs dépassant le seuil supérieur de survivants féminin par rapport aux hommes têtis que les hommes décédés présentaient un pourcentage de valeurs dépassant le seuil supérieur de celle des femmes décédées (Fig. 56).

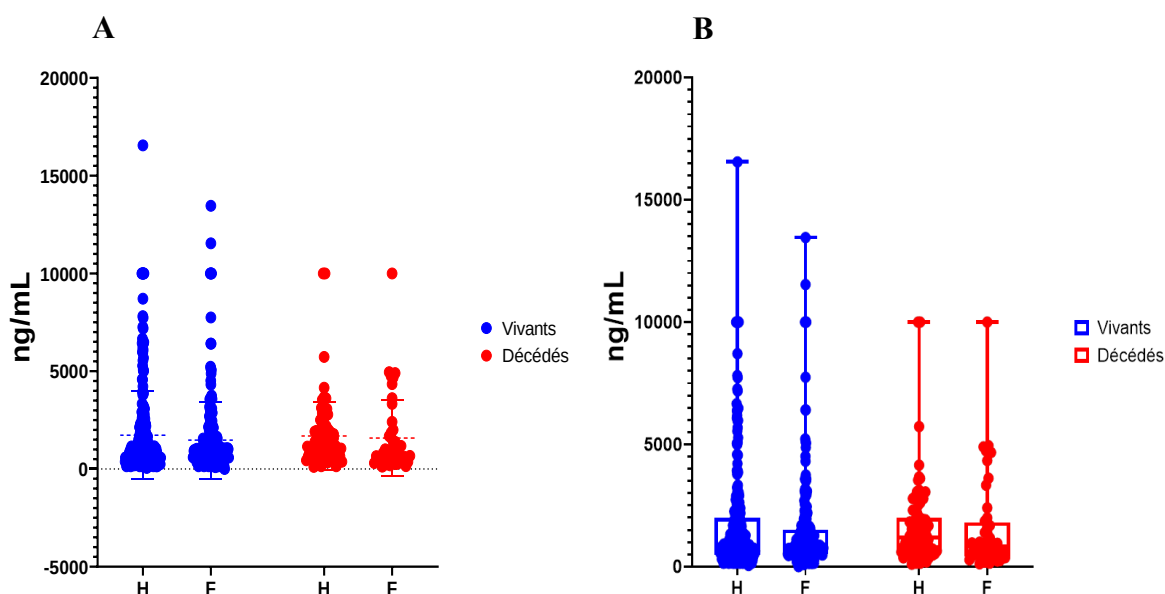


Figure 56 : **A** : Variation des moyennes de d-dimères selon le sexe chez les survivants et les décédés ; **B** : Variation des fréquences des patients avec D-Dimère supérieure à la valeur seuil selon le sexe chez les survivants et les décédés.

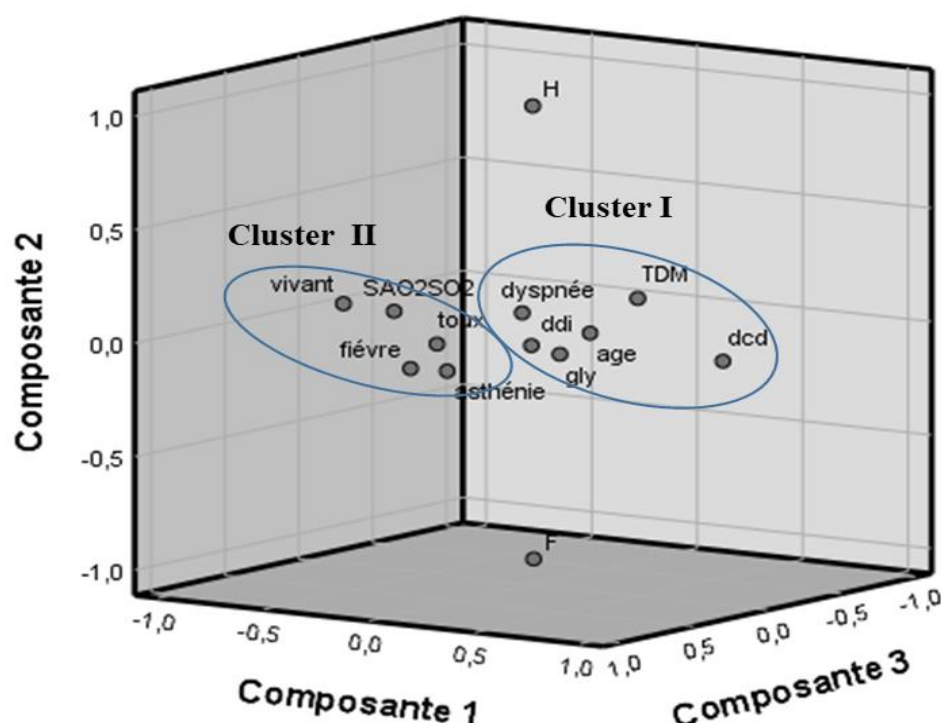
VI.5. Analyse en composantes principales (ACP)

L'analyse en Composantes Principales (ACP) est largement décrite comme la technique statistique multivariée la plus couramment utilisée dans pratiquement tous les domaines scientifiques. L'ACP s'applique à l'analyse d'un tableau de données qui représente des observations décrites par plusieurs variables, souvent intercorrélées. Son objectif principal est de révéler les informations essentielles contenues dans un tableau de données, en les exprimant sous forme d'un ensemble de nouvelles variables orthogonales appelées composantes principales. En outre, l'ACP permet de visualiser le modèle de similarité entre les observations et les variables en le représentant sous forme de points sur des **cartes (Abdi et Williams, 2010)**.

Dans notre étude, dans le cadre de l'ACP, un ensemble de 13 variables a été inclus. Cette ensemble incluait l'âge, le sexe (H pour homme, F pour femme), la survie (Vivants, DCD pour décédés), quatre des principaux symptômes (dyspnée, toux, fièvre, asthénie), deux des paramètres biologiques (d-dimères et la glycémie), ainsi que la saturation en oxygène et l'atteinte en tomodensitométrie (TDM). Comme le montre la figure 57, la projection du plan factoriel de l'analyse de correspondance indiquait deux zones distinctes (deux clusters).

Le premier cluster incluait le groupe de patients décédés, situé à l'est du graphique, se caractérise par un symptôme prédominant qui est la dyspnée et associé à plusieurs paramètres qui sont considérés comme des facteurs de risque de mortalité. Ces facteurs incluent un âge avancé, des taux élevés de d-dimères et de glycémie, ainsi qu'une atteinte élevée en TDM. Selon Rostami et al., il a été observé que le diabète (hyperglycémie) peut déclencher une augmentation des niveaux de D-dimères chez les patients atteints de COVID-19 (Rostami et al., 2020). Une élévation des concentrations de D-dimères peut entraîner la formation de caillots sanguins et d'embolies pulmonaires, pouvant conduire au décès. D'après nos résultats, 22% des décédés étaient diabétiques. De plus, la présence d'une atteinte pulmonaire élevée, telle qu'observée en imagerie par tomodensitométrie, peut être expliquée par une réduction du volume pulmonaire, ce qui nécessite plus d'efforts respiratoires et peut entraîner une dyspnée. Il est possible qu'il y ait une corrélation entre l'âge avancé, la dyspnée, une atteinte élevée observée lors d'une tomodensitométrie (TDM) et le risque de décès. L'atteinte élevée en TDM peut être due à une charge virale élevée, ce qui peut provoquer une dyspnée en raison de la sensibilité accrue des poumons vieillissants. Tout cela peut entraîner une hypoxie et éventuellement le décès.

Par ailleurs, le groupe des survivants, représenté par le cluster II situé dans la partie ouest du graphique, se caractérise par la présence des symptômes prédominants tels que l'asthénie, la fièvre et la toux. De plus, les patients de ce groupe présentent une saturation d'oxygène élevée, ce qui est considéré comme un facteur contribuant à leur survie. Selon l'étude menée par Salamin et ses collègues, de nombreux patients décédés de Covid-19 ont montré une évolution insidieuse d'une comorbidité préexistante en association avec une hypoxémie causée par l'infection (**Salamin et al., 2021**). Il est possible qu'il existe une corrélation entre la toux, la fièvre, l'asthénie et la survie des patients. Ces symptômes sont considérés comme des indicateurs ordonnés de la COVID-19, et comme nos résultats monteraient que le nombre des survivants était plus élevé, évidemment ces symptômes prédominer chez les survivants. En outre, il semblerait que la toux soit un signe de survie. Il se peut alors que le virus n'a pas réussi à franchir les barrières supérieures. Ainsi la suffisance en oxygène est un indicateur critique de survie pendant la COVID-19, car elle permet de prévenir les complications graves liées à l'hypoxie et de maintenir le bon fonctionnement des organes, y compris le cœur et les poumons.



SAO2SO2 : Saturation d'oxygène sous l'oxygène ; ddi : d-dimères ; dcd : décédé ; gly : glycémie ;

Figure 57 : Analyse en composantes principales (ACP) des paramètres cliniques.

Conclusion

Conclusion

La pandémie à SARS CoV 2 est une situation sanitaire mondiale critique en raison de sa capacité à se propager rapidement entre les personnes. Bien que l'Algérie ait initialement connu un taux d'infection relativement bas par rapport à d'autres pays, celui-ci a considérablement augmenté par la suite. Dans le but de mieux comprendre la situation de la maladie dans la région de Ferdjiousa (Wilaya de Mila), une étude épidémiologique a été entreprise. Cette étude a enquêté sur le profil épidémiologique lié à la COVID-19 chez 640 personnes infectées. Les résultats de cette étude ont révélé une légère prédominance de l'incidence de la maladie en faveur des hommes. Les résultats suggèrent que la susceptibilité plus faible chez les femmes peut être attribuée à une réponse immunitaire plus forte et potentiellement plus précoce par rapport aux hommes, ce qui est appuyé par des taux plus élevés de lymphocytes chez les femmes dans cette étude. Par ailleurs, d'autres facteurs bien connus, tels qu'une expression plus élevée de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE 2) chez les hommes par rapport aux femmes, ainsi que des comportements spécifiques comme le tabagisme et la consommation d'alcool, qui sont plus fréquents chez les hommes, pourraient également jouer un rôle.

De plus les symptômes les plus fréquents du COVID-19 comprenaient la difficulté respiratoire, une fièvre supérieure à 38,5 °C, la fatigue et la toux. Notre étude indiquait également que certains facteurs préexistants sont liés à la gravité de l'état des patients atteints du COVID-19. Ces facteurs comprennent principalement : l'âge, les personnes âgées étant plus vulnérables à cette infection virale en raison d'un affaiblissement du système immunitaire et de comorbidités fréquentes dans cette catégorie, des résultats élevés en tomodensitométrie, une augmentation de certains paramètres biologiques tels que la glycémie, la créatininémie, la CRP (protéine C-réactive) et les D-dimères, et enfin la présence de comorbidités, en particulier les maladies cardiaques.

Finalement, notre étude a révélé plusieurs corrélations significatives. D'une part, il existe une corrélation entre le décès dû au COVID-19 et un symptôme prédominant qui est la dyspnée, ainsi que plusieurs paramètres tels que l'âge avancé, des taux élevés de D-dimères et de glycémie, ainsi qu'une atteinte élevée en tomodensitométrie. D'autre part, il existe une corrélation entre la survie et des symptômes prédominants tels que l'asthénie, la fièvre, la toux et une saturation élevée en oxygène.

Il est toutefois essentiel de souligner que votre étude est préliminaire et que ces résultats nécessitent une confirmation par d'autres études à venir. Il est primordial de poursuivre la recherche dans ce domaine afin d'approfondir notre compréhension de l'infection causée par le SARS-CoV-2 et de développer des approches diagnostiques et thérapeutiques appropriées.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Aakriti,G., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., ... & Letry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature medicine*, 26(7), 1017-1032.
2. Abdi, H., & Williams, L. J. (2010). Principal component analysis. *Wiley interdisciplinary reviews: computational statistics*, 2(4), 433-459.
3. Abed, H. H., Al-Ziaydi, A. G., Taher, I. A., & Al Dulaimi, A. K. (2022). Comparison of some hematological parameters between male et female patients infected with COVID-19. *Human Antibodies*, (Preprint), 1-5.
4. Ahn, D. G., Shin, H. J., Kim, M. H., Lee, S., Kim, H. S., Myoung, J., ... & Kim, S. J. (2020). Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, et vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19).
5. Alanagreh, L. A., Alzoughool, F., & Atoum, M. (2020). The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, et insights into potential drugs et its mechanisms. *Pathogens*, 9(5), 331.
6. Alene, M., Yismaw, L., Assemie, M. A., Ketema, D. B., Gietaneh, W., & Birhan, T. Y. (2021). Serial interval et incubation period of COVID-19: a systematic review et meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21, 1-9.
7. Alimohamadi, Y., Taghdir, M., & Sepeti, M. (2020). Estimate of the basic reproduction number for COVID-19: a systematic review et meta-analysis. *Journal of Preventive Medicine et Public Health*, 53(3), 151.
8. Al-Jabir, A., Kerwan, A., Nicola, M., Alsafi, Z., Khan, M., Sohrabi, C., ... & Agha, R. (2020). Impact of the Coronavirus (COVID-19) petemic on surgical practice-Part 2 (surgical prioritisation). *International journal of surgery*, 79, 233-248.
9. Altena, E., Baglioni, C., Espie, C. A., Ellis, J., Gavriloff, D., Holzinger, B., ... & Riemann, D. (2020). Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *Journal of sleep research*, 29(4), e13052.
10. Etré, F. E. (2001). The future of vaccines, immunisation concepts et practice. *Vaccine*, 19(17-19), 2206-2209.

11. Aouameur, A., Ait Amir, A., Amroun, L., & Anik, K. (2020). Facteurs de risque de gravité et de mortalité chez les patients adultes COVID-19. *Revue Algérienne d'allergologie*, 5(1), 121-127.
12. Arbour, N., Day, R., Newcombe, J., & Talbot, P. J. (2000). Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *Journal of virology*, 74(19), 8913-8921.
13. Asano, T., Boisson, B., Onodi, F., Matuozzo, D., Moncada-Velez, M., Maglorius Renkilaraj, M. R. L., ... & Casanova, J. L. (2021). X-linked recessive TLR7 deficiency in ~ 1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Science immunology*, 6(62), eabl4348.
14. Bach, J. F., Berche, P., Chatenoud, L., Costagliola, D., & Valleron, A. J. (2021). COVID-19: individual et herd immunity. *Comptes Rendus. Biologies*, 344(1), 7-18.
15. Baek, W. K., Sohn, S. Y., Mahgoub, A., & Hage, R. (2020). A comprehensive review of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Cureus*, 12(5).
16. Bako, I. D., Malam, B. M. B., Hisseine, T. M., Gado, M. A., Mansour, I. H. S., Zakari, O. D. Y., ... & Adehossi, O. (2022). Aspects Tomodensitométriques Thoraciques de l'Infection à COVID-19 chez les Patients de plus 65 ans au Service d'Imagerie Médicale de l'Hôpital Général de Référence de Niamey: Scanner thoracique des patients âgés infectés de Covid-19 à Niamey. *HEALTH SCIENCES ET DISEASE*, 23(3).
17. Bellucci, S. (2002). Physiologie de l'hémostase primaire. *EMC-Hématologie*, 1-9.
18. Benkirane, S., Benjelloun, I., Najimi, H., Souieh, M., Zerrou, A., & Masrar, A. (2009). Concept actuel de la coagulation. *Maroc Médical*, 31(4).
19. Bertholom, C. (2022). Infections materno-foetales virales .Covid-19 et grossesse. *OptionBio* ,653-654.
20. Bezeaud, A., & Guillin, M. C. (2001). Physiologie de la coagulation. *EMC-hématologie*, 11(1), 1-7.
21. Bhupender, S., Chhikara, B. S., Rathi, B., Singh, J., & Poonam, F. N. U. (2020). Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19: Infection, prevention et clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics: Array. *Chemical Biology Letters*, 7(1), 63-72.

22. Biswas, M., Rahaman, S., Biswas, T. K., Haque, Z., & Ibrahim, B. (2021). Association of sex, age, et comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review et meta-analysis. *Intervirolgy*, 64(1), 36-47.
23. Bitker, L., & Burrell, L. M. (2019). Classic et nonclassic renin-angiotensin systems in the critically ill. *Critical care clinics*, 35(2), 213-227.
24. Boneu, B., & Cazenave, J. P. (1997). Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose-2ème édition. éd.
25. Bonnin, A. (2018). *Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229E* (Doctoral dissertation, Université de Lille).
26. Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *La Revue de medecine interne*, 41(6), 375-389.
27. Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *La Revue de medecine interne*, 41(6), 375-389.
28. Bourhanbour, A. D., & El Bakkouri, J. (2020). Connaissances actuelles de l'immunopathologie du COVID-19. *Revue Marocaine de santé publique*, 7(10).
29. Bradburne, A. F., Bynoe, M. L., & Tyrrell, D. A. (1967). Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers. *British medical journal*, 3(5568), 767.
30. Bradburne, A. F., Bynoe, M. L., & Tyrrell, D. A. (1967). Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers. *British medical journal*, 3(5568), 767.
31. Buisson, L. S. (2020). Coagulopathie associée au COVID-19: les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. *Le Praticien en anesthésie réanimation*, 24(4), 190-195.
32. C. Hermans.2021. Coagulopathie et COVID-19 : physiopathologie et prise en charge .140 : 249-250.
33. Cetel, F. J., Barreiro, P., San Roman, J., Abanades, J. C., Barba, R., Barberan, J., ... & Zapatero, A. (2020). Recommendations for use of antigenic tests in the diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection in the second petemic wave: attitude in different clinical settings. *Revista Española de Quimioterapia*, 33(6), 466.
34. Cavanagh, D. (1997). Nidovirales: a new order comprising Coronaviridae et Arteriviridae. *Archives of virology*, 142(3), 629-633.

35. Centers for Disease Control et Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications et Definitions. CDC. 2020.
36. Cereda, D., Tirani, M., Rovida, F., Demicheli, V., Ajelli, M., Poletti, P., ... & Merler, S. (2020). The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *arXiv preprint arXiv:2003.09320*.
37. Cesarman-Maus, G., & Hajjar, K. A. (2005). Molecular mechanisms of fibrinolysis. *British journal of haematology*, 129(3), 307-321.
38. Chang, M. C., Hur, J., & Park, D. (2020). Interpreting the COVID-19 test results: a guide for physiatrists. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 99(7), 583-585.
39. Chen, H., Guo J, Wang, C., ... & Huang, H. F. (2020) Clinical characteristics et intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women : a retrospective review of medical records. *The Lancet* ; 395(10226):809-15.
40. Chen, J., Lau, Y. F., Lamirete, E. W., Paddock, C. D., Bartlett, J. H., Zaki, S. R., & Subbarao, K. (2010). Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *Journal of virology*, 84(3), 1289-1301.
41. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... & Zhang, L. (2020). Epidemiological et clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), 507-513.
42. Chen, T., Wu, D. I., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., ... & Ning, Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*, 368.
43. Chen, W., Lan, Y., Yuan, X., Deng, X., Li, Y., Cai, X., ... & Tang, X. (2020). Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 469-473.
44. Chhikara, B. S., Rathi, B., Singh, J., & Poonam, F. N. U. (2020). Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19: Infection, prevention et clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics: Array. *Chemical Biology Letters*, 7(1), 63-72.
45. Cissé, O. A. A. (2022). Comorbidités et COVID19: aspects épidémio-cliniques et évolutifs.

46. Clarke, C., Prendecki, M., Dhutia, A., Ali, M. A., Sajjad, H., Shivakumar, O., ... & Willicombe, M. (2020). High prevalence of asymptomatic COVID-19 infection in hemodialysis patients detected using serologic screening. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(9), 1969-1975.
47. Cohen, D. (2020). Appréhender le COVID-19 au fil de l'eau en tant que psychiatre d'enfant et d'adolescent. *L'encephale*, 46(3), S99-S106.
48. Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D., & Drosten, C. (2018). Hosts et sources of endemic human coronaviruses. *Advances in virus research*, 100, 163-188.
49. Coutard, B., Valle, C., De Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N. G., & Decroly, E. (2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral research*, 176, 104742.
50. Coutinho, R. M., Marquitti, F. M. D., Ferreira, L. S., Borges, M. E., da Silva, R. L. P., Canton, O., ... & Prado, P. I. (2021). Model-based estimation of transmissibility et reinfection of SARS-CoV-2 P. 1 variant. *Communications Medicine*, 1(1), 48.
51. Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S., & Wang, F. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis et Haemostasis*, 18(6), 1421-1424.
52. Dalmat, Y. M. (2022). Le tocilizumab, un plus dans la Covid-19 sévère. *Option/Bio*, 32(657), 8.
53. De Revel, T., & Doghmi, K. (2004). Physiologie de l'hémostase. *EMC-dentisterie*, 1(1), 71-81.
54. de Santé, H. H. A. (2020). Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. *Saint-Denis La Plaine*.
55. De Wilde, A. H., Snijder, E. J., Kikkert, M., & van Hemert, M. J. (2018). Host factors in coronavirus replication. *Roles of host gene et non-coding RNA expression in virus infection*, 1-42.
56. De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS et MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature reviews microbiology*, 14(8), 523-534.

57. Deniz, M., & Tezer, H. (2022). Vertical transmission of SARS CoV-2: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(14), 2655-2662.
58. Dessapt, A. L., & Gourdy, P. (2012). Ménopause et risque cardiovasculaire. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 41(7), F13-F19.
59. Diaconu .C.(2020). COVID-19 ET L’HYPONATREMIE. EDITORIAL. vol. 55, no. 3, pp. 373-374.
60. Diawara, A., Aminou, M., Idrissa, E., Adamou, F., Adehossi, E., Anya, B., ... & Batoure, O. (2022). Comorbidité COVID-19 et maladies chroniques à l'Hôpital général de référence (HGR) de Niamey au Niger. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 70, S210-S211.
61. Donnelly, C. A., Ghani, A. C., Leung, G. M., Hedley, A. J., Fraser, C., Riley, S., ... & Etersson, R. M. (2003). Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The lancet*, 361(9371), 1761-1766.
62. Drexler, J. F., Corman, V. M., & Drosten, C. (2014). Ecology, evolution et classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS. *Antiviral research*, 101, 45-56.
63. Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., Van Der Werf, S., Brodt, H. R., Becker, S., ... & Doerr, H. W. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New Englet journal of medicine*, 348(20), 1967-1976.
64. Dubœuf, S., & Pillon, F. (2010). L'hémostase, quelques notions de physiologie. *Actualités pharmaceutiques*, 501(49), 14-15.
65. El youbi.M.Covid-19 : l'évolution épidémiologique, *MEDIAS24-journal économique marocain*.
66. Elalamy, I. (2007). PFA-100™(Dade Behring): un analyseur global de la qualité fonctionnelle de l'hémostase primaire. *Revue Francophone des laboratoires*, 2007(393), 51-61.
67. Émile, C. (2022). Covid-19 et inflammation. *Option/Bio*, 32(645), 15.
68. Esposito, S., Bosis, S., Niesters, H. G., Tremolati, E., Begliatti, E., Rognoni, A., ... & Osterhaus, A. D. (2006). Impact of human coronavirus infections in otherwise healthy

- children who attended an emergency department. *Journal of medical virology*, 78(12), 1609-1615.
69. Fan, Y. Y., Huang, Z. T., Li, L., Wu, M. H., Yu, T., Kou, R. A., ... & Wu, C. Y. (2009). Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Archives of virology*, 154, 1093-1099.
70. Fang, Y., Zhang, H., Xie, J., Lin, M., Ying, L., Pang, P., & Ji, W. (2020). Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*, 296(2), E115-E117.
71. Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication et pathogenesis. *Coronaviruses: methods et protocols*, 1-23.
72. Flaxman, S., Mishra, S., Gethy, A., Unwin, H. J. T., Mellan, T. A., Couplet, H., ... & Bhatt, S. (2020). Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature*, 584(7820), 257-261.
73. Frérot, M., Lefebvre, A., Aho, S., Callier, P., Astruc, K., & Aho Glélé, L. S. (2018). What is epidemiology? Changing definitions of epidemiology 1978-2017. *PloS one*, 13(12), e0208442.
74. Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*, 14(1), 72-73.
75. Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., ... & Wang, L. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of medical virology*, 92(7), 791-796.
76. Gattinoni, L., Coppola, S., Cressoni, M., Busana, M., Rossi, S., & Chiumello, D. (2020). COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory et critical care medicine*, 201(10), 1299-1300.
77. Gerna, G., Campanini, G., Rovida, F., Percivalle, E., Sarasini, A., Marchi, A., & Baldanti, F. (2006). Genetic variability of human coronavirus OC43-, 229E-, et NL63-like strains et their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants et immunocompromised patients. *Journal of medical virology*, 78(7), 938-949.

78. Gerna, G., Percivalle, E., Sarasini, A., Campanini, G., Piralla, A., Rovida, F., ... & Baldanti, F. (2007). Human respiratory coronavirus HKU1 versus other coronavirus infections in Italian hospitalised patients. *Journal of clinical virology*, 38(3), 244-250.
79. Ghale-Noie, Z. N., Salmaninejad, A., Bergquist, R., Mollazadeh, S., Hoseini, B., & Sahebkar, A. (2021). Genetic aspects et immune responses in Covid-19: Important Organ Involvement. *Identification of Biomarkers, New Treatments, et Vaccines for COVID-19*, 3-22.
80. Gherbi 1, H. (2014). Caractéristiques et déterminants de l'emploi informel féminin en Algérie. Le cas de la wilaya de Bejaia. *Monde en développement*, (2), 45-58.
81. Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L., ... & Galli, M. (2020). Self-reported olfactory et taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clinical infectious diseases*, 71(15), 889-890.
82. Gonzalez, J. M., Gomez-Puertas, P., Cavanagh, D., Gorbalenya, A. E., & Enjuanes, L. (2003). A comparative sequence analysis to revise the current taxonomy of the family Coronaviridae. *Archives of virology*, 148(11).
83. Grajewski, R. S., Rokohl, A. C., Becker, M., Dewald, F., Lehmann, C., Fätkenheuer, G., ... & Heindl, L. M. (2021). A missing link between SARS-CoV-2 et the eye?: ACE2 expression on the ocular surface. *Journal of medical virology*, 93(1), 78.
84. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Englet journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
85. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Englet journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
86. Guarner, J. (2020). Three emerging coronaviruses in two decades: the story of SARS, MERS, et now COVID-19. *American journal of clinical pathology*, 153(4), 420-421.
87. Guillon, P., Clément, M., Sébille, V., Rivain, J. G., Chou, C. F., Ruvoën-Clouet, N., & Le Pendu, J. (2008). Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein et its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*, 18(12), 1085-1093.

88. Hannech, E., Boussaid, S., Rekik, S., Jemmali, S., Rahmouni, S., Ajlani, H., ... & Elleuch, M. (2022). Comorbidités et biothérapies au cours de la pandémie Covid-19: quel impact chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde?. *La Revue de Médecine Interne*, 43, A160.
89. Hannouna, D., Boughoufalaha, A., Hellala, H., Meziania, K., Attiga, A. L., Oubellia, K. A., ... & Rahal, L. (2020). Covid-19: Situation épidémiologique et évolution en Algérie. *Revue Algérienne d'allergologie*. Vol, 5(01), 2543-3555.
90. Hantz, S. (2020). Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2: stratégies et interprétation des résultats. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(526), 48-56.
91. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 et TMPRSS2 et is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181(2), 271-280.
92. Hoque, M. N., Chaudhury, A., Aketa, M. A. M., Hossain, M. A., & Islam, M. T. (2020). Genomic diversity et evolution, diagnosis, prevention, et therapeutics of the pandemic COVID-19 disease. *PeerJ*, 8, e9689.
93. Hsu, C., Hutt, E., Bloomfield, D. M., Gailani, D., & Weitz, J. I. (2021). Factor XI inhibition to uncouple thrombosis from hemostasis: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(6), 625-631.
94. Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 et COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154.
95. Huntley, B. J., Huntley, E. S., Di Mascio, D., Chen, T., Berghella, V., & Chauhan, S. P. (2020). Rates of maternal et perinatal mortality et vertical transmission in pregnancies complicated by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) infection: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 136(2), 303-312.
96. Ilich, A., Bokarev, I., & Key, N. S. (2017). Global assays of fibrinolysis. *International journal of laboratory hematology*, 39(5), 441-447.
97. Institut Pasteur Agérie.IPA.2021.
98. Islam, N., Ebrahimzadeh, S., Salameh, J. P., Kazi, S., Fabiano, N., Treanor, L., ... & Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. (2021). Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

99. Jalaber, C., Lapotre, T., Morcet-Delattre, T., Ribet, F., Jouneau, S., & Lederlin, M. (2020). Chest CT in COVID-19 pneumonia: A review of current knowledge. *Diagnostic et interventional Imaging*, 101(7-8), 431-437.
100. Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, et control of COVID-19. *Viruses*, 12(4), 372.
101. Juhan Vague I., Alessi M. C., Aillaud M. F. 1994. La fibrinolyse et les tests qui l'explorent.«Hématologie», tome I, Najman A., Verdy. E., Potron G., Isnard F. Eds. *Elipses Edit.*, Paris: 214-225.
102. Kayem, G., Lecarpentier, E., Deruelle, P., Bretelle, F., Azria, E., Blanc, J., ... & Schmitz, T. (2020). A snapshot of the Covid-19 petemic among pregnant women in France. *Journal of gynecology obstetrics et human reproduction*, 49(7), 101826.
103. Khailany, R. A., Safdar, M., & Ozaslan, M. (2020). Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene reports*, 19, 100682.
104. Khalili, M., Karamouzian, M., Nasiri, N., Javadi, S., Mirzazadeh, A., & Sharifi, H. (2020). Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review et meta-analysis. *Epidemiology & Infection*, 148.
105. Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145-147.
106. Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145-147.
107. Kono, M., Tatsumi, K., Imai, A. M., Saito, K., Kuriyama, T., & Shirasawa, H. (2008). Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK et ERK. *Antiviral research*, 77(2), 150-152.
108. Korea Centers for Disease Control et Prevention. Middle Eastrespiratory syndrome coronavirus outbreak in the Republic of Korea Osong Public Health Res Perspect. KCDCP .2015;6: 269-78.
109. Kotlyar, A. M., Grechukhina, O., Chen, A., Popkhadze, S., Grimshaw, A., Tal, O., ... & Tal, R. (2021). Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review et meta-analysis. *American journal of obstetrics et gynecology*, 224(1), 35-53.

110. Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(7830), 516-527.
111. Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., ... & Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*, 11(8), 875-879.
112. Kwee, T. C., & Kwee, R. M. (2020). Chest CT in COVID-19: what the radiologist needs to know. *Radiographics*, 40(7), 1848-1865.
113. Larréché, S., Mion, G., & Goyffon, M. (2008, April). Haemostasis disorders caused by snake venoms. In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* (Vol. 27, No. 4, pp. 302-309).
114. Lau, S. K., Woo, P. C., Yip, C. C., Tse, H., Tsoi, H. W., Cheng, V. C., ... & Yuen, K. Y. (2006). Coronavirus HKU1 et other coronavirus infections in Hong Kong. *Journal of clinical microbiology*, 44(6), 2063-2071.
115. Luring, A. S., & Hodcroft, E. B. (2021). Genetic variants of SARS-CoV-2—what do they mean?. *Jama*, 325(6), 529-531.
116. Lebrazi, J., Samama, M. M., & Bachmann, F. (2003). Système du plasminogène et son exploration. *EMC Hématologie*, 13-019.
117. Lee, N., Hui, D., Wu, A., Chan, P., Cameron, P., Joynt, G. M., ... & Sung, J. J. (2003). A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New Englet Journal of Medicine*, 348(20), 1986-1994.
118. Lee, N., Hui, D., Wu, A., Chan, P., Cameron, P., Joynt, G. M., ... & Sung, J. J. (2003). A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New Englet Journal of Medicine*, 348(20), 1986-1994.
119. Lefeuvre, C., Przyrowski, É., & Apaire-Marchais, V. (2020). Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actualités pharmaceutiques*, 59(599), 18-23.
120. Lescure, F. X., Bouadma, L., Nguyen, D., Parisey, M., Wicky, P. H., Behillil, S., ... & Yazdanpanah, Y. (2020). Clinical et virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), 697-706.

121. Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry et receptor usage for SARS-CoV-2 et other lineage B betacoronaviruses. *Nature microbiology*, 5(4), 562-569.
122. Leung, W. K., To, K. F., Chan, P. K., Chan, H. L., Wu, A. K., Lee, N., ... & Sung, J. J. (2003). Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*, 125(4), 1011-1017.
123. Levi, M. (2017). Inflammation et coagulation. *Inflammation: From Molecular et Cellular Mechanisms to the Clinic*, 833-860.
124. Levi, M., Schultz, M., & van der Poll, T. (2010, June). Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. In *Seminars in thrombosis et hemostasis* (Vol. 36, No. 04, pp. 367-377). © Thieme Medical Publishers.
125. Li K, Wu J, Wu F, et al.2020. The clinical et chest CT features associa-ted with severe et critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol*:10.
126. Li, F. (2016). Structure, function, et evolution of coronavirus spike proteins. *Annual review of virology*, 3, 237-261.
127. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., ... & Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New Englet journal of medicine*.
128. Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis et diagnosis of COVID-19. *Journal of pharmaceutical analysis*, 10(2), 102-108.
129. Lijnen.HR.2009.The tissue-plasminogen activator story.Artererioscler Thromb Vasc Biol.29(8) :1151-1155.
130. Lippi G, Plebani M.2012. D-dimer testing in suspected venous thromboembolism. *Clin Chem Lab Med*;50(4):633-636.
131. Lippi, G., & Favaloro, E. J. (2020). D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thrombosis et haemostasis*, 120(05), 876-878.
132. Lisman, T., De Groot, P. G., Meijers, J. C., & Rosendaal, F. R. (2005). Reduced plasma fibrinolytic potential is a risk factor for venous thrombosis. *Blood*, 105(3), 1102-1105.

133. Liu, N., Zhang, T., Ma, L., Zhang, H., Wang, H., Wei, W., ... & Li, H. (2021). The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk et mortality: A systematic review et meta-analysis. *Blood reviews*, 48, 100785.
134. Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., ... & Force, T. (2020). Venous et arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research*, 191, 9-14.
135. Louhaichi, S., Allouche, A., Baili, H., Jrad, S., Radhouani, A., Greb, D., ... & Hamzaoui, A. (2020). Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *La tunisie médicale*, 98(4), 261-265.
136. Mahiat, C., Henrard, S., Gilard, I., Lanthier, N., Stärkel, P., De Brauwert, I., ... & Bolet, B. (2020). COVID-19: présentation clinique et mortalité des 50 premiers patients gériatriques hospitalisés aux Cliniques universitaires Saint-Luc au printemps 2020. *Louv. Med*, 139(09-10), 503-11.
137. Marguerie, G. (1986). Le fibrinogène, facteur multifonctionnel de l'hémostase.
138. Medhat, M. A., & El Kassas, M. (2020). COVID-19 in Egypt: Uncovered figures or a different situation?. *Journal of global health*, 10(1).
139. Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, 25(10), 2000180.
140. Monopoli, G., Marino, R., Caldi, F., Fallahi, P., Perretta, S., Cosentino, F., ... & Foddìs, R. (2022). Résultats cliniques différents de COVID-19 chez les personnels soignants masculins et féminins de l'hôpital universitaire en Italie. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 83(4), 310-319.
141. Moueden, A. M., & Seghier, F. (2021). Profil hématologique des patients atteints de COVID-19 au niveau du CHU d'Oran en Algérie. *Alger. J. health sci.(Online. Oran)*, 22-29.
142. Muller .M, Bulubas .I,Vogel .T. 2021.Prognostic factors in Covid-19 ; NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie 21 , 304—312.

143. Murray, J. (2020). Has Sweden's controversial covid-19 strategy been successful or not?. *Bmj*, 370.
144. Mustafa C. H. 2020. Prise en charge de COVID- 19 chez L'enfant.
145. Nathan N., julia A. 2007. troubles de l'hémostase aux urgences. Elsevier, 25-80-A 20.
146. Nguessan. B,Banza-Mutoka.F, Khelifi.H.2020. RAPPORT DE SITUATION SUR L'EPIDEMIE DU COVID-19 EN ALGERIE. Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière d'Algérie.
147. Nguyen, A., David, J. K., Maden, S. K., Wood, M. A., Weeder, B. R., Nellore, A., & Thompson, R. F. (2020). Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Journal of virology*, 94(13), e00510-20.
148. Nizamaldin, Y., Abi Najm, S., El Hage, M., & Samson, J. (2012). Hémostase locale en chirurgie orale. 1ère partie: physiologie de l'hémostase. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 18(2), 119-127.
149. Palta, S., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system. *Indian journal of anaesthesia*, 58(5), 515.
150. Peiris, J. S. M., Chu, C. M., Cheng, V. C. C., Chan, K. S., Hung, I. F. N., Poon, L. L., ... & HKU/UCH SARS Study Group. (2003). Clinical progression et viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The lancet*, 361(9371), 1767-1772.
151. Pericàs, J. M., Hernetez-Meneses, M., Sheahan, T. P., Quintana, E., Ambrosioni, J., Setoval, E., ... & Miro, J. M. (2020). COVID-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal*, 41(22), 2092-2112.
152. Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19: caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pétémie. *La Revue de médecine interne*, 41(5), 308-318.
153. Poissy, J., Goutay, J., Caplan, M., Parmentier, E., Duburcq, T., Lassalle, F., ... & Susen, S. (2020). Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*, 142(2), 184-186.
154. Poka-Mayap, V., Balkissou, A. D., Komo, E. N., Kamdem, L. Y., Bella, J. E., Nana, M. O., ... & Pefura-Yone, E. W. (2023). Performance des D-dimères pour la classification

de la gravité de la COVID-19 dans deux hôpitaux de référence de prise en charge au Cameroun. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 15(1), 204.

155. Porta, M. (Ed.). (2014). *A dictionary of epidemiology*. Oxford university press.
156. Pranata, R., Henrina, J., Raffaello, W. M., Lawrensia, S., & Huang, I. (2021). Diabetes et COVID-19: The past, the present, et the future. *Metabolism*, 121, 154814.
157. Prasad, N., Gopalakrishnan, N., Sahay, M., Gupta, A., Agarwal, S. K., & behalf of COVID, O. (2020). Epidemiology, genomic structure, the molecular mechanism of injury, diagnosis et clinical manifestations of coronavirus infection: An overview. *Indian Journal of Nephrology*, 30(3), 143.
158. Purdie .A et al.2020. Sex, gender et COVID-19: disaggregated data et health disparities. Sydney (AU): BMJ Global Health.
159. Rabi, F. A., Al Zoubi, M. S., Kasasbeh, G. A., Salameh, D. M., & Al-Nasser, A. D. (2020). SARS-CoV-2 et coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*, 9(3), 231.
160. Rattan, A., & Ahmad, H. (2020). Can quantitative RT-PCR for SARS-CoV-2 help in better management of patients et control of coronavirus disease 2019 petemic. *Indian journal of medical microbiology*, 38(3-4), 284-287.
161. Remuzzi, A., & Remuzzi, G. (2020). COVID-19 et Italy: what next?. *The lancet*, 395(10231), 1225-1228.
162. Rodebaugh, T. L., Frumkin, M. R., Reiersen, A. M., Lenze, E. J., Avidan, M. S., Miller, J. P., ... & Mattar, C. (2021, March). Acute symptoms of mild to moderate COVID-19 are highly heterogeneous across individuals et over time. In *Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 8, No. 3, p. ofab090). US: Oxford University Press.
163. Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H. (2020). D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology*, 13(11), 1265-1275.
164. Salamin, V., Rossier, V., Joye, D., Nolde, C., Pierrehumbert, T., Gothuey, I., & Guenot, F. (2021, February). Adaptations de la thérapie comportementale dialectique ambulatoire en période de petémie COVID-19 et conséquences du confinement sur des patients souffrant d'un état-limite. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 179, No. 2, pp. 131-136). Elsevier Masson.

165. Sampol J., Arnoux D., Boutière B., 1995. Manuel d'hémostase, Paris, Ed Elsevier, 147-163p.
166. Sarro, Y. S. (2002). Bilan de l'hémostase chez les donneurs de sang a Bamako. *PharmD thesis. Faculty of Medicine Pharmacy et dentistry (FMPOS), department of pharmacy.*
167. Savadogo, M., Ouattara, A., Dahani, C. K., Nikiéma, O., Traoré, S., & Nagréongo, B. (2021). Profil épidémiologique et clinique des cas suspects de COVID-19 reçus au CHU Yalgado Ouédraogo du Burkina Faso.
168. Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G., & Cauda, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet infectious diseases*, 3(11), 722-727.
169. Savarino, A., Di Trani, L., Donatelli, I., Cauda, R., & Cassone, A. (2006). New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet infectious diseases*, 6(2), 67-69.
- Sethuraman, N., Jeremiah, S. S., & Ryo, A. (2020). Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *Jama*, 323(22), 2249-2251.
170. Schved J. F. 2007 .Physiologie De L'hémostase. Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes.
171. Sebhi, F., Kheddouci, L., Lazli, N. Z., & Djidjik, R. (2020). COVID 19 et grossesse. *Journal Algérien de Pharmacie*, 3, 16-25.
172. Segondy.M.2020. Les coronavirus humains. *Revue francophone des laboratoires*;526
173. Shamoan, R. P., Muhammed, N. S., & Jaff, M. S. (2009). Prevalence et etiological classification of thrombocytopenia among a group of pregnant women in Erbil City, Iraq. *Turk J Hematol*, 26(23), 123-128.
174. Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., ... & Liu, L. (2020). Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *Jama*, 323(16), 1582-1589.
175. Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native et immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *The journal of heart et lung transplantation*, 39(5), 405-407.
176. Simpson, S., Kay, F. U., Abbara, S., Bhalla, S., Chung, J. H., Chung, M., ... & Litt, H. (2020). Radiological Society of North America expert consensus document on reporting

- chest CT findings related to COVID-19: endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, et RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200152.
177. Sinegre, T. (2021). *Impact de l'épicatéchine sur l'hémostase et la structure du caillot de fibrine* (Doctoral dissertation, Université Clermont Auvergne).
 178. Solanki, R., Shankar, A., Modi, U., & Patel, S. (2023). New insights from nanotechnology in SARS-CoV-2 detection, treatment strategy et prevention. *Materials Today Chemistry*, 101478.
 179. Spinato, G., Fabbris, C., Polesel, J., Cazzador, D., Borsetto, D., Hopkins, C., & Boscolo-Rizzo, P. (2020). Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *Jama*, 323(20), 2089-2090.
 180. Stafford, N. (2020). Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low. *Bmj*, 369.
 181. Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis et haemostasis*, 18(5), 1094-1099.
 182. Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis et haemostasis*, 18(5), 1094-1099.
 183. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis et haemostasis*, 18(4), 844-847.
 184. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Des paramètres de coagulation anormaux sont associés à un mauvais pronostic chez les patients atteints de pneumonie à nouveau coronavirus. *J Thromb Haemost*, 18(4), 844-847.
 185. Tang, S., Mao, Y., Jones, R. M., Tan, Q., Ji, J. S., Li, N., ... & Shi, X. (2020). Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention et control. *Environment international*, 144, 106039.
 186. Tephane, H R., Sarah, H W.2020. What are the risks of Covid-19 infection in pregnant women? *The Lancet*;395(10226):760-2.

187. Thachil, J., Tang, N., Geto, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., ... & Iba, T. (2020). ISTH interim guidance on recognition et management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis et Haemostasis*, 18(5), 1023-1026.
188. Tong, J. Y., Wong, A., Zhu, D., Fastenberg, J. H., & Tham, T. (2020). The prevalence of olfactory et gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review et meta-analysis. *Otolaryngology–Head et Neck Surgery*, 163(1), 3-11.
189. Toyoshima, Y., Nemoto, K., Matsumoto, S., Nakamura, Y., & Kiyotani, K. (2020). SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19. *Journal of human genetics*, 65(12), 1075-1082.
190. Vabret, A., Dina, J., Brison, E., Brouard, J., & Freymuth, F. (2009). Coronavirus humains (HCoV) human coronaviruses. *Pathol. Biol*, 57(2), 149-160.
191. Vabret, A., Dina, J., Gouarin, S., Petitjean, J., Tripey, V., Brouard, J., & Freymuth, F. (2008). Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France. *Journal of paediatrics et child health*, 44(4), 176-181.
192. Vabret, A., Dina, J., Gouarin, S., Petitjean, J., Tripey, V., Brouard, J., & Freymuth, F. (2008). Human (non-severe acute respiratory syndrome) coronavirus infections in hospitalised children in France. *Journal of paediatrics et child health*, 44(4), 176-181.
193. Vabret, A., Mourez, T., Dina, J., & Freymuth, F. (2005). Coronavirus humains. *Virologie*, 9(4), 273-287.
194. van Doorn, A. S., Meijer, B., Frampton, C. M., Barclay, M. L., & de Boer, N. K. (2020). Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing et the potential for faecal-oral transmission. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 52(8), 1276-1288.
195. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Etermatt, R., Zinkernagel, A. S., ... & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection et endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418.
196. Vaughan, J. P., Morrow, R. H., & World Health Organization. (1991). *Manuel d'épidémiologie pour la gestion de la santé au niveau du district*. Organisation mondiale de la Santé.
197. Vidal, C., & Merchant, J. (2021). La crise de la Covid-19, un puissant révélateur de l'impact du genre dans la santé: étude comparative entre la France et les États-Unis.

198. Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veerler, D. (2020). Structure, function, et antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.
199. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The lancet*, 395(10223), 470-473.
200. Wang, K., Qiu, Z., Liu, J., Fan, T., Liu, C., Tian, P., ... & Li, W. (2020). Analysis of the clinical characteristics of 77 COVID-19 deaths. *Scientific reports*, 10(1), 1-11.
201. Wang, N., Wrapp, D., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., ... & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263.
202. Wang, Q., Zhang, Y., Wu, L., Niu, S., Song, C., Zhang, Z., ... & Qi, J. (2020). Structural et functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*, 181(4), 894-904.
203. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *Jama*, 323(18), 1843-1844.
204. Weckel, A., Marx, M., & Esteve-Fraysse, M. J. (2018). Contrôle des vertiges dans la maladie de Menière par injections trans-tympaniques de dexaméthasone. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 135(1), 8-12.
205. Weiss, S. R., & Navas-Martin, S. (2005). Coronavirus pathogenesis et the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiology et molecular biology reviews*, 69(4), 635-664.
206. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., ... & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465-469.
207. Woo, P. C., Lau, S. K., Chu, C. M., Chan, K. H., Tsoi, H. W., Huang, Y., ... & Yuen, K. Y. (2005). Characterization et complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *Journal of virology*, 79(2), 884-895.
208. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome et death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-943.

209. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, Y. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome et death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-943.
210. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., ... & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269.
211. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., ... & Zhang, Y. Z. (2020). Author Correction: A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 580(7803), E7.
212. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., ... & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265-269.
213. Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L., & Wu, K. (2020). Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA ophthalmology*, 138(5), 575-578.
214. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of et important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control et Prevention. *jama*, 323(13), 1239-1242.
215. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of et important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control et Prevention. *jama*, 323(13), 1239-1242.
216. Yan, Y., Zou, Z., Sun, Y., Li, X., Xu, K. F., Wei, Y., ... & Jiang, C. (2013). Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell research*, 23(2), 300-302.
217. Yanes-Lane, M., Winters, N., Fregonese, F., Bastos, M., Perlman-Arrow, S., Campbell, J. R., & Menzies, D. (2020). Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons et their transmission potential: A systematic review et meta-analysis. *PloS one*, 15(11), e0241536.

218. Yang, Z., & Liu, Y. (2020). Vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *American journal of perinatology*, 37(10), 1055-1060.
219. Yu-An .Kung. Lee, K. M., Chiang, H. J., Huang, S. Y., Wu, C. J., & Shih, S. R. (2022). Molecular virology of SARS-CoV-2 et related coronaviruses. *Microbiology et Molecular Biology Reviews*, 86(2), e00026-21.
220. Yuan, M., Yin, W., Tao, Z., Tan, W., & Hu, Y. (2020). Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PloS one*, 15(3), e0230548.
221. Yuntao ,W., Ho, W., Huang, Y., Jin, D. Y., Li, S., Liu, S. L., ... & Zheng, Z. M. (2020). SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *The Lancet*, 395(10228), 949-950.
222. Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New Englet Journal of Medicine*, 367(19), 1814-1820.
223. Zayet, S., Lepiller, Q., Zahra, H., Royer, P. Y., Toko, L., Gendrin, V., & Klopfenstein, T. (2020). Clinical features of COVID-19 et influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes et infection*, 22(9), 481-488.
224. Zhang, C., Maruggi, G., Shan, H., & Li, J. (2019). Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Frontiers in immunology*, 594.
225. Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis et haemostasis*, 18(6), 1324-1329.
226. Zhang, S., Qiao, S., Yu, J., Zeng, J., Shan, S., Tian, L., ... & Wang, X. (2021). Bat et pangolin coronavirus spike glycoprotein structures provide insights into SARS-CoV-2 evolution. *Nature communications*, 12(1), 1607.
227. Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., ... & Tang, W. (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review et meta-analysis. *Journal of infection*, 81(2), e16-e25.
228. Zhong, N. S., Zheng, B. J., Li, Y. M., Poon, L. L. M., Xie, Z. H., Chan, K. H., ... & Guan, Y. (2003). Epidemiology et cause of severe acute respiratory syndrome (SARS)

- in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *The Lancet*, 362(9393), 1353-1358.
229. Zhonghua , Liu Xing Bing ,Xue Za Zhi 2020. The epi-demiological characteristics of an outbreak of 2019 novelcoronavirus diseases (COVID-19) in China. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control et Prevention;41(2):145—51.
 230. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course et risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.
 231. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... & Cao, B. (2020). Clinical course et risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395(10229), 1054-1062.
 232. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273.
 233. Zhu, J., Zhong, Z., Li, H., Ji, P., Pang, J., Li, B., & Zhang, J. (2020). CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *Journal of medical virology*, 92(7), 891-902.
 234. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New Englet journal of medicine*.
 235. Ziedins, K. B., Breta, R. F., Butenas, S., & Mann, K. G. (2009). Discordant fibrin formation in hemophilia. *Journal of Thrombosis et Haemostasis*, 7(5), 825-832.
 236. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*, 14, 185-192.
 237. Zuily, S., Dufrost, V., & Wahl, D. (2020). Thrombose artérielle et veineuse au cours du Covid-19. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux-Pratique*, 2020(291), 16-19.
 238. Zumla, A., Chan, J. F., Azhar, E. I., Hui, D. S., & Yuen, K. Y. (2016). Coronaviruses—drug discovery et therapeutic options. *Nature reviews Drug discovery*, 15(5), 327-347.

Annexes

Annexes

Annexe 1 : Données cliniques selon les tranches d'âge

Paramètres	Fréquences (n)		
	16–40 ans	40–60 ans	>60 ans
Femmes	43	65	162
Hommes	36	107	227
Etat générale conservé	46	98	137
Etat générale altérer	2	17	45
Etat générale moyenne	15	36	72
Saturation d'oxygène (65) (157) (337)	92.67 ± 7.62	91.13 ± 7.84	90.29 ± 8.99
Fréquence cardiaque (56)(118) (222)	92.82 ± 16.97	88.41 ± 17.24	86.68 ± 16.97
Fréquence respiratoire (9) (38) (100)	31.11 ± 6.23	30.05 ± 6.08	30.01 ± 13.51
Tomodensitométrie (56) (145) (330)	45.89 ± 15.69	48.87 ± 17.93	47.22 ± 17.26
Dyspnée	37	80	173
Fièvre	28	45	98
Asthénie	22	41	100
Toux	15	29	67
Diarrhée	7	3	11
Détresse respiratoire	2	9	22
Tirage	1	7	24
Agité	0	8	21
Polypnée	4	6	7
Céphalée	4	6	8
Douleurs abdominales	2	3	10
Douleurs thoraciques	2	6	5
Douleurs épigastriques	4	0	5
Vertige	0	2	6
Douleurs articulaire	1	3	4
Diabète inaugural	1	3	4
Cyanose	1	2	3
Vomissement	1	1	4
Douleurs musculaires	2	0	4
Cétose diabétique	0	1	3
Pâleur cutané muqueuse	1	0	2
Angoissé	0	1	1
Hémoptysie	1	0	1

Maux de gorge	0	0	2
Comateux	0	0	1
Sècheresse oculaire	1	0	0
Anosmie	0	1	0
Anorexie	0	0	1
Anoxie	0	0	1
Sècheresse buccal	0	1	0
Sibillant			
Trouble du sommeil	0	1	0
Grossesse	8	0	0
Vaccination			
Séjour hospitalier	8.15 ± 4.26	10.47 ± 7.31	9.49 ± 6.92
Mortalité	5	23	93

Annexe 2 : Données biologiques selon les tranches d'âge

Paramètres	Fréquences (n)		
	16–40 ans	40–60 ans	>60 ans
D-dimère (79) (172) (389)	1811.55 ± 6958.59	1380.69 ± 1930.79	1848.09 ± 2238.14
Polymerase chain reaction +	12	17	34
Polymerase chain reaction -	3	3	3
Teste antigénique +	17	28	57
Teste antigénique-	4	3	12
Hormone thyroïdienne (0) (4) (6)	0	1.06 ± 1.93	0.70 ± 0.65
Glycémie (47) (113) (225)	1.47 ± 0.95	1.60 ± 0.88	1.59 ± 0.82
Créatinine (62) (127) (296)	10.53 ± 11.83	1.21 ± 9.03	12.37 ± 8.23
Urée (59) (125) (281)	0.31 ± 0.23	0.44 ± 0.38	0.56 ± 0.61
Acide urique (0) (0) (5)			76.2 ± 60.01
Taux de prothrombine (23) (74) (153)	93.83 ± 8.76	86.84 ± 14.77	83.49 ± 19.54
International normalised Ratio (16) (66) (132)	1.08 ± 0.09	1.26 ± 1.13	1.38 ± 1.49
Lactico-déshydrogénase (18) (45) (104)	347.51 ± 168.17	574.19 ± 807.07	391.74 ± 188.52
Bilirubine(1) (1) (5)			179.29 ± 193.13
Glutamate-pyruvate transaminase (11) (35) (79)	65.27 ± 63.85	42.43 ± 42.78	34.73 ± 29.68
Glutamate-oxaloacetate transaminase (13) (36) (79)	69.23 ± 83.61	60 ± 86.90	44.93 ± 24.60
Vitesse de sédimentation (6) (15) (43)	58.16 ± 46.72	62.93 ± 32.04	70.37 ± 33.50
Ferritine (15) (57) (116)	802.10 ± 829.79	807.44 ± 674.07	896.19 ± 639.61
Hémoglobine glyquée (7) (10) (22)	115.6 ± 199.48	8.3 ± 3.82	15.63 ± 31.72
Triglycérides (1) (1) (3)			1.13 ± 0.66
Protéine C-réactive (58) (133) (294)	95.509 ± 74.38	90.34 ± 72.81	106.30 ± 75.41
Fibrinogène (1) (2) (12)		135.5 ± 6.36	127.31 ± 38.48
Natrémie (59) (143) (311)	136.96 ± 6.24	136.95 ± 6.30	136.03 ± 9.81
Chlorémie (56) (136) (285)	103.16 ± 4.62	102.84 ± 14.07	102.61 ± 4.64
Kaliémie (61) (142) (313)	3.46 ± 0.50	3.83 ± 0.57	3.99 ± 0.61
Immunoglobuline M (11) (16) (53)	3.77 ± 6.14	0.86 ± 1.51	2.86 ± 5.24
Immunoglobuline G (11) (16) (53)	6.80 ± 11.57	2.59 ± 4.55	9.06 ± 14.84
Globules blancs (70) (145) (315)	10.57 ± 5.55	9.44 ± 5.62	9.63 ± 4.37
Neutrophile (47) (111) (229)	81.34 ± 10.75	80.54 ± 11.18	81.46 ± 9.48
Lymphocyte (59) (131) (276)	15.02 ± 13.87	13.87 ± 10.97	12.36 ± 7.77

Monocyte (50)(111) (230)	6.02 ± 6.43	5.21 ± 5.39	4.93 ± 2.82
Eosinophile (48) (111) (229)	0.46 ± 0.58	0.53 ± 0.92	0.56 ± 0.94
Basophile (49) (112) (230)	0.23 ± 0.28	0.27 ± 0.30	0.25 ± 0.19
Globules rouges (66) (143) (309)	4.58 ± 0.77	4.64 ± 0.69	4.48 ± 0.66
Hémoglobine (69) (145) (316)	12.53 ± 2.71	13.26 ± 1.95	12.88 ± 2.03
Hématocrite (52) (114) (238)	37.20 ± 8.63	40.36 ± 5.60	39.92 ± 5.77
Volume globulaire moyen (52) (113) (239)	82.25 ± 11.85	86.67 ± 6.21	87.42 ± 8.24
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (50) (113) (237)	27.57 ± 2.97	28.76 ± 2.66	28.86 ± 2.57
Taux globulaire moyen en hémoglobine (52) (114) (238)	32.17 ± 3.06	33.13 ± 1.42	32.87 ± 1.35
Red cell distribution width (49) (110) (224)	14.20 ± 4.34	13.10 ± 1.69	13.57 ± 2.40
Plaquettes(68) (142) (310)	236.62 ± 97.88	261.46 ± 206.99	234 ± 106.02
Volume plaquettaire moyen (47) (113) (226)	10.22 ± 1.88	10.04 ± 1.39	10.65 ± 6.01
Troponine ultrasensible (5) (47) (115)	16.22 ± 44.34	10.55 ± 24.50	35.88 ± 11.35

Annexe 3 : Fréquences des comorbidités selon les tranches d'âge

Antécédents	Fréquences (n)			
	16—40 ans	40—60 ans	>60 ans	
Maladies endocriniens	Diabète	3	29	104
	Maladies thyroïdiens	5	7	22
	Obésité	0	1	0
Maladies cardiovasculaires	Hyper tension artériel	1	25	133
	Cardiopathie	1	8	53
	Embolie pulmonaires	3	0	3
	Fibrose pulmonaire	1	0	1
	Infarctus du myocarde	0	0	2
	Fibrillation auriculaire	0	0	2
Maladies respiratoires	Asthme	3	5	14
	Broncho-pneumopathie chronique obstructive	0	0	8
	Pneumopathie	1	0	3
	Tuberculose	0	1	4
Maladies tumorales	Adénome de prostate	0	0	1
	Adénome hypophysaire	1	0	0
	Adénome de l'estomac	0	0	1
	Cancer de sein	0	0	2
	Myélome	0	1	0
	Hyperplasie bénigne de la prostate	0	2	9
	Kyste De larynx	0	1	0
Maladies rénales	Insuffisante rénale	2	3	3
	Lithiase rénale	0	1	0
Maladies neuronales	Alzheimer	0	0	3
	Parkinson	0	0	2
	Epilepsie	0	1	1
Maladies hématologiques	Anémie	0	1	2
	Biermer	0	0	1
Autres	Cholécystectomie	1	0	2
	Hernie inguinale	0	0	1
	Arthrose	0	0	3
	Hernie discale	0	1	0
	Ostéoporose	0	0	1
	Fracture du col fémorale	0	0	2
	Rhumatisme	0	1	2
	Névrose	0	0	1
	Hyper cholestérol	0	1	2
	Psychopathe	0	1	2
	Kyste rénal	1	0	0
	Allergie	1	4	3
	Hépatite B	0	0	1

Annexe 4 : Données cliniques selon les variants

Paramètres	Fréquences (n)			
	Vague 1(44)	Vague 2(178)	Vague 3 (281)	Vague 4(137)
Femme	22	70	116	62
Homme	22	108	165	75
Age	65.40 ± 15.83	64.06 ± 14.81	60.55 ± 16.76	67.22 ± 17.37
Etat générale conservé	17	49	110	20
Etat générale altérer	2	9	22	31
Etat générale moyenne	11	51	48	13
Etat générale stable	0	0	10	7
Bon état générale	2	6	37	4
Saturation d'oxygène (34) (156) (235)	89.11 ± 11.27	90.58 ± 7.82	90.47 ± 8.62	92.31 ± 8.34
Fréquence cardiaque (6) (42) (106)	83.83 ± 30.92	99.95 ± 5.35	88.65 ± 16.26	85.16 ± 15.60
Fréquence respiratoire (4) (8) (78)	28.66 ± 1.15	28.25 ± 4.43	30.63 ± 17.33	29.93 ± 5.97
Tomodensitométrie (36)156) (233)	44.16 ± 16.14	44.80 ± 17.18	50.22 ± 16.58	46.79 ± 18.60
Symptômes				
Dyspnée	23	99	125	43
Fièvre	9	22	98	43
Asthénie	15	33	83	32
Toux	8	16	56	31
Diarrhée	0	5	10	6
Détresse respiratoire	2	2	16	14
Tirage	4	8	11	8
Agité	0	5	15	10
Polypnée	0	3	9	6
Céphalée	0	2	15	1
Douleurs Abdominales	1	6	7	2
Douleurs Thoraciques	0	4	7	2
Douleurs épigastriques	0	4	5	2
Vertige	0	4	4	0
Douleurs Articulaire	0	0	9	0
Diabète Inaugurale	0	4	3	1
Cyanose	0	2	1	2
Vomissement	0	1	2	3
Douleurs Musculaires	0	0	6	0
Cétose diabétique	0	0	2	2
Pâleur cutané muqueuse	0	1	2	0
Angoissé	0	2	0	0
Hémoptysie	0	1	1	0
Maux de gorge	0	0	2	0
Comateux	0	1	0	0
Sècheresse oculaire	1	0	0	0
Anosmie	0	0	1	0
Anorexie	0	0	0	1

Anoxie	0	1	0	0
Sècheresse buccal	0	0	0	1
Sibilant				
Trouble du sommeil	0	0	1	0
Grossesse	1	4	3	0
Vaccination			2	
Séjour hospitalier(38) (172)	6 ± 3.06	10.50 ± 8.10	10.27 ± 6.48	7.99 ± 5.63
Mortalité	3	29	52	37

Annexe 5 : Données biologiques selon les variants

Paramètres	Fréquences (n)			
	Vague 1(44)	Vague 2(178)	Vague 3 (281)	Vague 4(137)
D dimère (44) (178) (281) (137)	2059.75 ± 2396.41	2142 ± 5064.81	1463.01 ± 1901.72	1580.13 ± 1968.11
Polymerase chain reaction +		24	24	12
Polymerase chain reaction -		5	3	1
Teste antigénique +		3	60	42
Teste antigénique-		0	10	9
Hormone thyroïdienne (0) (6) (3) (1)		0.32 ± 0.20	1.51 ± 2.12	2.02
Glycémie (26) (120) (152) (86)	1.65 ± 0.96	1.6 ± 0.85	1.58 ± 0.84	1.53 ± 0.87
Créatinine (34) (131) (205) (115)	12.61 ± 10.50	10.21 ± 5.82	11.89 ± 9.40	13.33 ± 10.41
Urée (32) (46) (198) (111)	0.70 ± 1.54	0.41 ± 0.22	0.45 ± 0.29	0.58 ± 0.49
Acide urique (0) (3) (1) (1)		64.33 ± 16.56	11	177
Taux de prothrombine (19) (83) (90) (58)	80.22 ± 27.26	83.21 ± 19.85	87.15 ± 12.81	87.64 ± 16.89
International normalised Ratio (16) (81) (78) (39)	1.66 ± 2.28	1.43 ± 1.84	1.18 ± 0.24	1.27 ± 0.68
Lactico-déshydrogénase (26) (77) (52) (12)	315.65 ± 111	389.33 ± 200.19	558.04 ± 754.93	469.25 ± 151.88
Bilirubine (2) (0) (4) (1)	212.29 ± 66.84		125.54 ± 225.73	2.77
Glutamate-pyruvate transaminase (26) (72) (22) (5)	35.56 ± 19.39	37.31 ± 26.17	53.87 ± 73.83	30 ± 27.45
Glutamate-oxaloacetate transaminase (29) (73) (21) (5)	48.79 ± 24.88	45.69 ± 24.19	76.76 ± 127.06	49.4 ± 41.86
Vitesse de sédimentation (10) (21) (28) (5)	55.9 ± 29.42	81.14 ± 37.72	60.82 ± 31.52	70.6 ± 31.51
Ferritine (30) (86) (57) (15)	760.74 ± 539.17	829.41 ± 580.74	975.98 ± 839.78	815.44 ± 581.12
Hémoglobine glyquée (3) (12) (14) (9)	22.86 ± 18.73	6.04 ± 2.03	73.23 ± 147.08	7.06 ± 2.3
Triglycérides (1) (1) (2) (1)	2.6	1,78	0.80	1.16
Protéine C-réactive (38) (127) (217) (103)	84.70 ± 69.68	109.31 ± 75.82	98.95 ± 74.51	99.33 ± 75.61
Fibrinogène (0) (0) (15) (0)			128.71 ± 34.28	
Natrémie (36) (158) (217) (102)	138.46 ± 6.84	137.26 ± 4.09	134.95 ± 10.03	137.40 ± 10.45
Kaliémie (37) (157) (218) (104)	3.99 ± 0.59	3.98 ± 0.61	3.82 ± 0.59	3.95 ± 0.59

Immunoglobuline M (3) (22) (41) (14)	1.44 ± 1.30	2.02 ± 2.41	2.64 ± 4.75	3.56 ± 8.09
Immunoglobuline G (3) (22) (41) (14)	2.30 ± 3.64	8.98 ± 15.52	7.23 ± 12.97	6.83 ± 11.34
Numération formule sanguine				
Globules blancs (35) (136) (247) (112)	7.38 ± 3.45	10.10 ± 5.03	9.69 ± 5.03	9.97 ± 5.58
Neutrophiles (31) (122) (181) (54)	74.44 ± 12.93	81.67 ± 10.29	81.94 ± 9.47	81.43 ± 8.92
Lymphocytes (34) (133) (203) (96)	18.80 ± 11.77	12.12 ± 9.23	12.99 ± 10.09	12.75 ± 8.09
Monocytes (34) (121) (178) (58)	5.16 ± 2.93	5.56 ± 5.63	4.74 ± 3.75	5.51 ± 2.86
Eosinophiles (32) (122) (180) (54)	0.65 ± 0.75	0.39 ± 0.82	0.67 ± 0.99	0.40 ± 0.73
Basophiles (32) (122) (183) (54)	0.31 ± 0.21	0.25 ± 0.23	0.25 ± 0.73	0.25 ± 0.20
Globules rouges (34) (137) (227) (110)	4.38 ± 0.59	4.60 ± 0.64	4.59 ± 0.67	4.38 ± 0.78
Hémoglobine (35) (137) (246) (112)	12.82 ± 1.59	13.06 ± 1.89	13.04 ± 2.20	12.59 ± 2.34
Hématocrite (33) (126) (187) (59)	38.92 ± 4.08	39.92 ± 5.39	39.66 ± 7.00	39.76 ± 6.37
Volume globulaire moyen (34) (125) (187) (52)	87.64 ± 5.90	86.25 ± 9.32	86.30 ± 8.73	87.34 ± 6.75
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (33) (125) (187) (57)	29.21 ± 2.26	28.58 ± 2.83	28.63 ± 2.70	28.69 ± 2.49
Taux globulaire moyen en hémoglobine (35) (124) (187) (58)	32.99 ± 1.96	32.92 ± 1.30	32.78 ± 1.95	32.87 ± 1.46
Red cell distribution width (31) (118) (180) (54)	14.14 ± 5.12	13.36 ± 1.58	13.49 ± 2.67	13.61 ± 1.84
Plaquettes (35) (129) (245) (111)	220.98 ± 100.13	255.82 ± 109.65	241.9 ± 171.73	232.06 ± 100.23
Volume plaquettaire moyen (32) (114) (181) (59)	10.43 ± 2.39	10.45 ± 1.06	10.45 ± 6.71	10.26 ± 1.46
Troponine ultrasensible (22) (79) (53) (27)	15.84 ± 30.48	27.40 ± 89.68	24.74 ± 94.61	40.98 ± 120.86

Annexe 6 : Fréquences des comorbidités selon les variants

Antécédents		Fréquences (n)			
		Vague 1(44)	Vague 2(178)	Vague 3 (281)	Vague 4(137)
Maladies endocriniens	DIABETE	9	45	53	27
	Maladies Thyroïdiens	1	9	16	8
	Obésité	1	0	0	0
Maladies Cardiovasculaires	Hyper tension artériel	9	51	63	35
	CARDIOPATHIE	1	18	27	15
	Embolie Pulmonaires	0	2	3	1
	fibrose pulmonaire	0	0	1	1
	Infarctus du myocarde	0	0	2	0
	La fibrillation auriculaire	0	0	2	0
Maladies Respiratoires	Asthme	1	5	11	5
	Broncho-pneumopathie chronique obstructive	0	1	4	3
	Pneumopathie	0	1	3	0

	Tuberculose	1	2	0	2
Maladies Tumorales	Adénome de prostate	0	0	0	1
	Adénome hypophysaire	0	0	1	0
	Adénome de l'estomac	0	0	0	1
	Cancer de sein	0	1	1	0
	Myélome	0	0	1	0
	Hyperplasie bénigne de la prostate	2	4	6	1
	Kyste De larynx	0	0	1	0
Maladies Rénale	Insuffisante rénale	0	0	4	4
	Lithiase rénale	0	0	0	1
Maladies Neuronales	ALZHEIMER	0	0	0	3
	PARKINSON	0	0	2	0
	Epilepsie	0	0	1	1
Maladies Hématologiques	Anémie	0	1	2	0
	Biermer	0	1	2	0
Autres	Cholécystectomie	0	0	1	0
	Hernie inguinale	0	0	1	2
	Arthrose	0	0	1	0
	Hernie discale	0	1	0	0
	Ostéoporose	0	1	1	0
	Fracture du col fémorale	1	0	2	0
	Rhumatisme	0	0	0	1
	Névrose	0	0	1	0
	Hyper cholestérol	0	0	1	1
	Psychopathe	1	0	1	0
	Kyste rénal	0	0	1	0
	Allergie	1	0	6	1
	Hépatite B	0	0	0	1

Annexe 7 : Valeurs seuils des paramètres biologiques

Paramètres	Valeurs seuils	Paramètres	Valeurs seuils
D dimère (ng/ml)	<500	Taux globulaire moyen en hémoglobine (pg)	26- 34
Protéine Créactive (mg/l)	0-5	Red cell distribution width (%)	10.5-16 %
Natrémie (mmol/l)	135-155	Plaquettes (10 ³ /µL)	120-400
Chlorémie (mmol/l)	98-107	Volume plaquettaire moyen (fl)	6.5-13.5
Créatinine (mg/l)	5.7-11.1	Taux de prothrombine (%)	83
Urée (g/l)	0.13-0.51	International normalised Ratio (INR)	1-12
Glycémie (g/l)	0.7-1.10	Ferritine (ng/ml)	15-25
Numération formule sanguine		Troponine ultrasensible (ng/l)	0-38
Globules blancs (10 ³ /µL)	4-10	Lactodéshydrogénase (µl/l)	125-220
Neutrophiles (%)	45-70	Glutamateoxaloacetate transaminase (µl/l)	0-45
Lymphocytes (%)	20-40	Glutamatepyruvate transaminase (µl/l)	0-55
Monocytes(%)	3-12	Immunoglobuline M (AU/ml)	<1 négatif ≥ 1 positif
Eosinophiles (%)	0.5-5	Immunoglobuline G (AU/ml)	<1 négatif ≥ 1 positif
Basophiles (%)	0-1	Vitesse de sédimentation (mm)	2-30

Globules rouges ((10³/μL)	9	Hémoglobine glyquée (%)	4.2 – 6.2
Hémoglobine (%)	18	Fibrinogène (g/l)	2-4
Hématocrite (%)	13	Hormone thyroïdienne (m μl/l)	0.5-5
Volume globulaire moyen (fl)	78-98	Triglycérides (g /l)	< 1.5
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (pg)	26-34	Acide urique (mg/l)	25-60

Annexe 8 : Matrice de corrélation

Matrice de corrélation														
		H	F	age	fièvre	toux	asthénie	dyspnée	TDM	SA O2 SO2	vivant	dcd	gly	d-di
Corrélation	H	1,000												
	F	-1,000	1,000											
	age	-0,037	0,037	1,000										
	fièvre	-0,056	0,056	-0,048	1,000									
	toux	0,016	-0,016	-0,068	0,401	1,000								
	asthénie	-0,077	0,077	-0,014	0,449	0,131	1,000							
	dyspnée	0,049	-0,049	0,009	0,062	0,102	0,036	1,000						
	TDM	0,136	-0,136	-0,073	-0,109	-0,011	-0,097	0,008	1,000					
	SA O2 SO2	0,023	-0,023	-0,005	0,014	-0,004	-0,072	-0,004	-0,232	1,000				
	vivant	0,046	-0,046	-0,142	-0,062	-0,068	-0,053	-0,083	-0,200	0,428	1,000			
	dcd	-0,046	0,046	0,142	0,062	0,068	0,053	0,083	0,200	-0,428	-1,000	1,000		
	gly	-0,011	0,011	0,015	-0,037	-0,016	-0,050	0,011	0,092	-0,045	-0,063	0,063	1,000	
	d-di	-0,057	0,057	-0,055	0,058	-0,035	0,038	0,019	-0,030	0,033	0,031	-0,031	-0,014	1,000

Résumé

La COVID-19 est une maladie provoquée par le virus de syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2) qui s'est propagé à travers le monde depuis son émergence en 2019 en Chine. Une étude épidémiologique a été menée dans la région de Ferdjioua – Wilaya de Mila, portant sur l'analyse des données cliniques et biologiques chez 640 patients atteints de la COVID-19. L'ensemble de ces patients ont été admis à l'EPH Mohamed Maddahi. Les résultats de l'étude ont révélé une prévalence élevée de la maladie chez les hommes. De plus, l'étude a identifié certains facteurs de risque, tels qu'un âge avancé, des taux élevés de glycémie, de créatinémie et de D-dimères, ainsi qu'une diminution du taux de lymphocytes, qui étaient fortement associés à un risque accru d'infection. En outre, la présence de certaines comorbidités telles que les cardiopathies était également un facteur de risque.

Mots clés : COVID-19, SARS-CoV-2, Région de Ferdjioua, D-dimères, Glycémie, Créatinémie, Lymphocytes, Cardiopathies.

Abstract

COVID-19 is a disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that has spread worldwide since its emergence in China on 2019. An epidemiological study was conducted in the Ferdjioua region (Mila district), focusing on the analysis of clinical et biological data among 640 patients with COVID-19, who were admitted to Mohamed Maddahi hospital. The results of the study revealed a high prevalence of the disease among men. Furthermore, the study identified several risk factors, such as advanced age, high levels of blood glucose, creatinine, et D-dimers, as well as decreased lymphocyte count, which were strongly associated with an increased risk of infection. Additionally, the presence of some comorbidities such as cardiovascular diseases was also a risk factor.

Key words : COVID-19, SARS-CoV-2, Ferdjioua region, D-dimers, Blood glucose, Creatinine, Lymphocytes, Cardiovascular diseases.

الملخص

كوفيد 19 (COVID-19) هو مرض فيروس كورونا المرتبط بالمتلازمة التنفسية الحادة الشديدة النوع 2 (SARS-CoV-2) والذي تفشى بسرعة في أنحاء العالم منذ ظهوره في عام 2019. وقد تم اجراء دراسة وبائية في منطقة فرجيوة، حول البيانات السريرية والبيانات البيولوجية لدى 640 مريضًا مصابًا بـ COVID-19 ، والذين تم إستقبالهم في مستشفى محمد مداحي فرجيوة. كشفت نتائج الدراسة عن ارتفاع نسبة الإصابة لدى الرجال. بالإضافة إلى ذلك ، حددت الدراسة بعض العوامل التي ارتبطت بزيادة خطر الإصابة، مثل التقدم في السن، وارتفاع نسبة السكر في الدم (glycémie) ، ومستويات الكرياتينين في الدم (créatinémie) ومستويات d-dimères ، وانخفاض عدد الخلايا الليمفاوية (lymphocytes) . بالإضافة إلى بعض الأمراض المصاحبة كأمراض القلب.

كلمات مفتاحية : كوفيد 19، SARS-CoV2 ، منطقة فرجيوة ، وارتفاع نسبة السكر في الدم (glycémie) ، الكرياتينين في الدم (créatinémie) ، D-dimers ، الخلايا الليمفاوية (lymphocytes) ، أمراض القلب.
