République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur

et de la Recherche Scientifique

Université YAHIA FARES de Médéa

Faculté des Sciences

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de master en biologie

Option : **Microbiologie appliquée**

Etude comparative des différentes évolutions cliniques possibles après l'infection par le SARS-COV-2 chez la population dans la wilaya de Médéa

Présentée par :

- **BENADDAD Amina**
- **BENGHARBIA Djihane**
- **HADEF Ikram**

Devant le jury composer de :

Dr. **MOKHTARI Maamer**	MSE	Hôpital de Médéa	Promoteur
Dr. **RAHAL Mohamed**	MCA	Université de Médéa	Co-Promoteur
Mr. **Benadji Amine**	MAA	Universite de Médéa	Président
Dr.**Lounis Mohamed**	MCA	Universite de Djelfa	Examinateur

Année universitaire **2020/2021**

Résumé :

Après la guérison de la **COVID-19,** des conséquences au long terme ont été diagnostiquées. L'objectif de ce travail est de cibler ces séquelles par une enquête dans la wilaya de Médéa au niveau de l'hôpital Mohamed Boudiaf.

Une étude a été faite dans le service de prévention sur un échantillon de 428 patients entre Mars et Décembre 2020. Les informations ont été recueillies pour chaque patient par remplissage d'un questionnaire ; que nous avons établi et qui contient les caractéristiques générales et les données des malades.

Sur un échantillon de 428 patients ; 189 ont développés des évolutions post-COVID. Le pourcentage de l'atteinte respiratoire était estimé à 15.2%, celui de l'atteinte cardiaque était à 6..9% en 2eme position ; ainsi que pour l'atteinte diabétique qui touche également 6.9%. En ce qui concerne l'ensemble des patients qui ont présenté une atteinte rénale qui reste une évolution peu fréquente le pourcentage était de 2.7%. Pour les autres séquelles possibles, le pourcentage était de 11.6%. Enfin le taux de létalité était de 7.4%.

Il s'est avéré qu'il existe un lien étroit entre l'âge et l'évolution Selon le test de KHI-DEUX. De ce fait dans cette étude ; on peut conclure que l'âge est un facteur de risque important pour l'évolution de la COVID-19.

Summary:

After the recovery from COVID-19, long-term consequences were diagnosed. The objective of this work is to target these after-effects through an investigation in the city of Medea at Mohamed Boudiaf's hospital.

A study was carried out in the prevention service on a sample of 428 patients between March and December 2020. Informations were collected for each patient by filling out a survey that we established and which contains the general characteristics and data of the patients infected.

On a sample of 428 patients; 189 have developed post-COVID evolutions. The percentage of respiratory involvement was estimated at 15.2% that of cardiac involvement was 6.9% in 2nd position; as well as for diabetic disease which also affects 6.9%. For all the patients who presented renal impairment which remains an infrequent course, the percentage was 2.7%. For the other possible sequeals, the percentage was 11.6%. Finally, the case fatality rate was 7.4%.

Age and progression of the infection have been found to be closely related according to the KHI-DEUX test. Therefore in this study; it can be concluded that age is an important risk factor for the progression of COVID-19.

ملخص

بعد التعافي من COVID-19 تم تشخيص عواقب طويلة الأمد. الهدف من هذا العمل هو استهداف هذه الآثار اللاحقة من خلال تحقيقة في مدينة المدية بمستشفى محمد بوضياف.

أجريت دراسة في خدمة الوقاية على عينة قوامها 428 مريضاً بين مارس وديسمبر 2020. تم جمع المعلومات لكل مريض من خلال ملء استبيان أنشأناه والذي يحتوي على الخصائص العامة وبيانات المرضى المصابين.

على عينة من 428 مريض ؛ 189 طوروا تطورات ما بعد COVID. تم تقدير نسبة إصابة الجهاز التنفسي بـ 15.2٪ ، وكانت نسبة إصابة القلب 6.9٪ في المركز الثاني ؛ وكذلك مرض السكري الذي يصيب 6.9٪. بالنسبة لجميع المرضى الذين يعانون من قصور كلوي لا يزال نادرًا ، كانت النسبة 2.7٪. بالنسبة للعقابيل المحتملة الأخرى ، كانت النسبة 11.6٪. أخيرًا ، بلغ معدل إماتة الحالات 7.4٪.

تم العثور على أن العمر وتطور العدوى مرتبطان ارتباطًا وثيقًا وفقًا لاختبار KHI-DEUX. لذلك في هذه الدراسة ؛ يمكن استنتاج أن العمر عامل خطر مهم لتطور COVID-19.

.

Remeriements

A notre promoteur monsieur Mokhtari :

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous êtes notre promoteur. Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard. Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous une décharge positive pour réaliser ce travail. Permettez-nous de vous remercier pour l'accueil chaleureux que vous nous avez réservé durant notre stage. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de notre estime et de notre profond respect.

A notre co-promoteur monsieur Rahal :

Nous vous sommes infiniment reconnaissantes pour la confiance que vous avez témoignée en nous permettant de traiter ce sujet de thèse. Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence votre pragmatisme et surtout vos qualités humaines nous ont beaucoup marqués. Vous avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles. Nous sommes très heureuses de pouvoir exprimer notre profonde gratitude pour tous vos efforts déployés afin que ce travail puisse aboutir. Veuillez recevoir, cher maître l'expression de notre profonde expression.

A notre président monsieur Benadji :

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissantes de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouvez ici, professeur, l'expression de nos sincères remerciements.

A notre examinateur monsieur Lounis :

Votre présence au sein de notre jury constitue pour nous un grand honneur. Par votre modestie, vous nous avez montré la signification morale de notre profession. Nous vous remercions de votre enseignement et gentillesse. Qu'il nous soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de notre grand respect et l'expression de notre profonde reconnaissance.

Dédicaces

A ma chère mère TOUATI ASSIA, je ne saurais remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation avec un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice. Votre calme, votre patience dont j'ai hérité une modeste partie ont été pour moi le phare pour l'aboutissement de ce travail. Puisse Allah m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné ! Puisse Allah vous garder longtemps auprès de nous et vous bénir infiniment !

A mon cher père BENADDAD OMAR Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le respect et l'amour que je vous porte. Vous vous êtes investi à me transmettre le sens de la responsabilité, de la persévérance et de la droiture. Vous nous avez inculqué le sens du sacrifice afin de construire notre réussite. Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude. Qu'Allah le tout puissant puisse vous bénir, vous accorder une longue vie pleine de bonheur et de satisfaction.

A ma chère sœur MEROUA et ma chère tante AISHA Ténéré ; plus qu'une sœur et mes deux frères TAREK et HAMID, les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma gratitude. Je vous dédie ce travail et vous exhorte au resserrement des liens de la famille qu'Allah vous accorde réussite, bonheur, santé et prospérité !

A mes chères amies MANEL et SABRIN. A mes amies d'enfance SARAH et AMIRA. A mes collègues MEROUA et LAMIA et sans oublier mes binômes DJIHANE et IKRAM .Aussi pour mes nouvelles connaissances appréciées RANIA, FERIEL et NOUR EL HOUDA. Voici le reflet de l'amitié, de la bonne entente, et de l'aboutissement de tous vos efforts pour faire de moi ce que je suis.

Aussi pour ma famille maternelle Touati sans oublier ma grand-mère EL ALDJA paix et miséricorde a son âme, elle m'a éduqué formé et bâti en sens propre du mot, que son âme repose dans les vastes paradis.

A l'ensemble des étudiants du ma promotion qui tendent vers l'excellence et qui représentent la génération de demain.

A tous les professeurs auprès de qui j'ai eu l'honneur d'apprendre.

A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à ce travail.

A tous ceux qui me sont chers. A toutes les personnes non citées et qui savent que je pense à eux.

Amina

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à :

Mon père, ma mère, pour tous les efforts et sacrifices consentis à mon égard pour mon éducation, que dieu vous protège

Ma grand-mère Arbia je vous adore trop, une vie ne sera jamais assez pour épanouir l'affection que je vous porte**.**

Mes sœurs Fiarouz, Kenza, Hadjer, ET Sarah et mon frère Abedeldjalil qui n'ont jamais cessé de combler de joie et d'affection mes 22 années de vie sur terre. Courage dans vos études et vos entreprises futures.

Mes cousins (es) Maroua, Raounak, Fadila, Amina, Smia, Lamia, Hafssa, Feriel, Raouf, Toufik, Haroun Et Ninou (Rabi yrahmou) … je vous aime trop mes chers loulous

Mes chères tantes Naima, Razika, Fadila, Fatma, Naima Et Khadija

Mes oncles Dadi, Khaled, Mohamed, Ali et toute la famille Hadef.

Je remercie aussi l'ensemble des étudiants de ce département

Mention spéciale tous mes amis qui m'ont assisté et manifesté une profonde disponibilité à mon égard durant tout ce cursus **:** Amina, Abir, Marwa, Djihene, Lamia Khadija Et Nawel**...** Merci à tous ceux qui ont participé de prés ou de loin à la réalisation de ce travail.

Ikram

Dédicaces

Je dédie ce travail

A ma très chère mère qui n'a jamais cessé de prier pour moi et m'a soutenu et aidé pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A ma chère sœur Amina et son mari Nacer, Pour leur soutiens moral et leur conseils précieux tout au longue de mes études,

A ma chère grand-mère, a qui je souhaite une longue vie.

A mes petites sœurs Zahra, Imane et spécialement à mon adorable Bouchra qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

A ma belle famille et mon future époux .

A tout mes cousines : Anissa ,Faiza ,Sabiha et Nassima .

A mes cousin Mohamed, Rafik et Rachid et ses femme Hania , Fella et Amel .

Sans oublier mes binômes : Amina et Ikram .

A mes cher amies Marwa , Lamia , Youssra , Belkis ,Siham ,Nawel et Chahrazed .

Merci pour leur amour et leur encouragement.

A tout mes professeurs qui m'ont encouragé et participer à ma réussite.

Merci.

Djihane

TABLE DES MATIERES

Résumé

Remerciements

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux et figures

INTRODUCTION.....1

LA PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE 4

CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LA COVID-19…….....……..….4

- 1. Le SARS-CoV …….....……..4
- .LA PHYLOGINIE DU SARS-CoV-2…….....……..4
- 1.1. Réservoir …….....……..…4
- 1.2. Durée d'incubation…….....….4
- 1.3. Modes de transmission du SARS-CoV-2 …….....…….5
- 1 .4.Cycle de réplication et physiopathologie …….....……...5
- 1.5. Présentation clinique ……..…….....……5
- 1.5.1. Formes symptomatiques …….…….....…….5
- 1.5.2. formes sévères …….……..... ...6
- 1.5.1. formes asymptomatiques …….…….....……8
- 1.6. DIAGNOSTIQUE…….....……....8
- 1.7. Signes Biologiques …….....9

Chapitre 2 Evolution De La COVID Au Niveau moléculaire…….....……10

- 2.1. physiopathologie de la COVID-19 dans le corps…….....……..…….11
- 2.1.1. la porte d'entrée ACE2 …….....……11
- 2.1.2**. L'expression ACE2 tout comme l'état immunitaire…….....…….12**
- 2.1.3. Pénétration du virus dans la cellule hôte …….....…….……..13
- 2.2. Signes Biologique …….....……12
- 2.3-Atteintes d'organes …….....……...13
- 2.3.1. Rôle paradoxal de l'ACE2 …….....……13
- 2.3.2. Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires …….....……14

- 2.3.3. Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques …….....……16
- 2.3.4. Tropisme et lésions du tube digestif …….....…..…..……17
- 2.3.5. Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques …….....……18
- 2.3.7. Tropisme rénal et néphropathie …….....……19
- 2.3.8. Atteinte endocrinienne …….....……21
- Dérégulation glycémique …….....……..21
- 2.3.9. Atteintes endothéliales …….....…22
- 2.10. Autres types de tropisme…….....……22
- 2.10.1. Cutané …….....……..……..22
- 2.10.2. Ophtalmologique …….....…….22
- 2.11. Conclusion …….....……23

CHAPITRE3 évolution de la COVID-19 au niveau mondiale une vue épidémiologique ……..... 24

- Séquelles Post-Aiguës Après COVID-19 …….....……25
- 3.1. Atteinte Pulmonaire …….....…….……25
- 3.1.1. En Chine …….....…….…….25
- 3.1.2 en France …….....…….26
- 3.1.3. en Italie …….....…….27
- 3.2. Atteinte Cardiaque …….....……..……28
- 3.2.1. En chine…….....……28
- 3.2.2. En France …….....……29
- 3.3. atteinte gastro-intestinal et hépatique …….....……30
- 3.3.1. En chine ……..…….....……...30
- 3.4. Atteinte hépatique …….....……31
- 3.4.1En chine …….....……31
- 3.5atteinte neurologique ……..... ……...32
- 3.6Atteinte Rénale …….....……33
- 3.6.1. En Chine…….....……34
- *3.6.2.* aux USA ……..... ……*34*
- 3.7. atteinte diabétique …….....…..35
- Autre évolution …….....……..36

Partie pratique…….....……..38

- Problématique…….....……..38

- cadre d'étude…….....……..38
- Matériel et méthode…….....……38
- 1. type d'étude…….....…….38
- 2. sujet cible…….....……..38
- 3.élaboration du questionnaire…….....……38
- 4. recueille des donnes…….....……..…….39
- 5. analyse des données…….....…….39
- Résultat…….....……..41
- 1. Répartition par âge…….....…….41
- 2. Répartition par sexe…….....……42
- 3. Chronologique de la covid-19…….....……42
- 4. Répartition par profession…….....…….43
- 5. Répartition par adresse…….....…….44
- 6. Répartition par diagnostique…….....……44
- 7. Répartition selon le traitement donnée…….....…….....45
- 8. Répartition selon les antécédents…….....…… 46
- 9. Répartition selon les signes cliniques.....47
- 10. Répartition selon les paramètres biologiques…….....……..48
- 11. Répartition par nombre de complication …….....……49
- 12. Répartition par type d atteinte évolutif …….....……...50
- 13. Répartition selon sexe par rapport type d'évolution…….....……....51
- 14. Répartition selon l âge par rapport le type évolutif…….…….....……..….52
- 15. Répartition selon association entre deux évolutions post-covid …….....……..53
- 16. Répartition des patients hypertendus et séquelles covid-19 …….....……..54
- 17. Répartition des patients diabétiques et séquelles covid-19 …….....……...55
- 18. Répartition des patients avec cardiopathies et séquelles covid-19 ……....…...56
- 19. Répartition des patients avec des antécédents rénaux et séquelles covid-19…..…57
- 20. répartition des patients avec des antécédents respiratoire et séquelles covid-19....57

Discussion…….....……58

Conclusion …….……..65

Références

Annexes

LISTE DES ABRIVIATIONS

- ACE2 enzyme de conversion
- ACTH hormone odenocorticotrope hôte
- ALAT alanine aminotransferase
- Ang-II l'angiotensine II
- ASAT Aspartate Aminotransferase
- CD4 cluster de differenciation 4
- CD8 cluster de differenciation 8
- CRP protéine C- réactive
- COVID 19 Coronavirus Disease appeared in 2019
- COVID DIAB atteints de diabète liée au covid 1
- DAD des lésions alvéolaires diffuses
- DIC coagulopathie systémique
- DPP4 dipipetyl peptidase 4
- E enveloppe
- EP embolies pulmon1aires
- FVC la capacité vitale forcée
- IL-1 linterloukine 1
- IL-6 linterloukine 6
- INP interventions non pharmaceutiques
- GCS Neuro covid
- LDH lactate déshydrogénase
- M membrane
- MERS Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
- ND non disponible
- OAP œdème aigu des pommons
- PCR polymerase chain reaction
- PIC coagulation intra vasculaire pulmonaire
- RAS système rénine angiotensine
- RT-PCR *Reverse Transcriptase* PCR
- S Spike
- (SARS) Syndrome Respiratoire Aigu Sévère, maladie infectieuse des poumons
- SDRA syndrome de détresse respiratoire aigu
- TMPRSS2 transmembranaire protéase serine2
- TP taux de prothrombine
- TVP thromboses veineuses profond
- VM la ventilation mécanique est une ventilation artificielle

1Liste des tableaux et figures

- Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique.
- Tableau 2 : Évolution des infections à SARS-CoV-2 symptomatiques
- Tableau 3 : présente les résultats des tests de la fonction pulmonaire et de la force musculaire respiratoire chez les patients COVID-19
- Tableau 4 : atteinte pulmonaire
- Tableau 5 : atteinte cardiaque en France
- Tableau 6 : atteinte cardiaque autre payes
- Tableau 7 : Les caractéristiques des 3 cohortes pour atteinte neurologique
- Tableau8 : atteinte diabétique

Partie bibliographique

- Figure1 : Pièces autopsiques de pneumonectomie.
- Figure2 : Caractéristiques ultrastructurales des reins post-mortems de patients atteints de **maladie à coronavirus 2019.** (**a – d**)
- Figure3 : Atteinte Pulmonaire en France
- Figure4 : Atteinte Pulmonaire en Italie
- Figure5 : taux de mortalité avec lésion cardiaque et sans lésion cardiaque
- Figure6 : atteinte de lésion hépatique

Partie Pratique

- Figure1 : répartition d échantillon selon l'âge.
- Figure02:Le pourcentage des deux sexes (femme et hommes) qui ont était confirmé au COVID-19
- Figure03:Le pourcentage des patients confirmé au COVID-19 en fonction du temps par moi
- Figure04 : pourcentage des patients qui ont été confirmé positif au COVID-19 selon leur profession
- Figure05 : pourcentage des patients qui ont été confirmé positif au COVID-19 en fonction de leur localisation
- Figure06 : pourcentage des patients qui ont été confirmé positif au COVID-19 en fonction de TDM fait et non fait
- Figure07 : pourcentage des patients qui ont été confirmé positif au COVID-19 en fonction d'administration des médicaments

- Figure08 : pourcentage des patients qui ont été confirmé positif au COVID-19 en fonction des antécédents chez les deux sexes (homme ; femme)
- Figure09 : répartition d échantillon selon les signes cliniques.
- Figure10 : répartition d échantillon selon paramètres biologiques
- Figure11 : évolution possible des séquelles post-COVID pour chaque patient
- Figure 12: repartions des évolutions possible âpres une contamination par le sars-cov2.
- Figure13 : répartition de la population qui a subi le post-COVID selon sexe
- Figure14 : répartition de la population qui a subi le post-COVID selon âge
- Figure15 : répartition selon association entre deux évolutions post-COVID au même temps.
- Figure16 : répartition des patients hypertendus et séquelles COVID-19
- Figure17 : répartition des patients diabétiques et séquelles COVID-19
- Figure18 : répartition des patients cardiopathies et séquelles COVID-19
- Figure19 : répartition des patients avec des antécédents rénaux et séquelles COVID-19
- Figure20 : répartition des patients avec des antécédents respiratoire et séquelles COVID-19

Introduction générale :

Actuellement, des personnes partout dans le monde ont été touchées par la maladie du coronavirus 2019 (COVID-19). À partir de maintenant, nous pouvons tracer le premier rapport et l'épidémie subséquente d'un groupe de nouveaux cas de pneumonie humaine dans la ville du Wuhan, en Chine, depuis fin décembre 2019(Huang C et al ; 2019).La première date d'apparition des symptômes était le 1 Décembre 2019 qui était diagnostiqué comme une pneumonie virale elle était appelée pneumonie de Wuhan par la presse en raison de la région (Zhu N et al ,2020). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a temporairement appelé le nouveau virus 2019 nouveau coronavirus (2019-nCoV) le 12 janvier 2020, puis officiellement a nommé cette maladie infectieuse coronavirus maladie 2019 (COVID-19) le 12 février 2020(Johnson NP et al, 2020) .L'infection a évolué pendant quatre mois et s'est rapidement propagé à d'autres pays du monde en tant que menace mondiale. Le 11 mars 2020, l'OMS a finalement évalué que Le COVID-19 peut être caractérisé comme une pandémie (Kain T et all ; 2019).

La majorité des personnes qui contractent la COVID-19 peuvent guérir et éliminer le virus de leur organisme. Mais après la guérison la COVID-19 peut avoir des conséquences plus ou moins au long terme sur notre organisme. Plusieurs hypothèses ont été établies pour expliquer le « COVID persistant ». Des études à plus long terme sont nécessaires pour comprendre les mécanismes de ce phénomène (S.Louhaichi1 et all ; 2019).

Bien que les voies respiratoires supérieures et inférieures soient les principaux sites d'entrée du SRAS-CoV-2 dans le corps, entraînant une pneumonie à COVID-19 comme présentation la plus courante, des lésions pulmonaires aiguës peuvent être suivies d'une fibrose pulmonaire et d'une altération chronique de la fonction pulmonaire avec une qualité de vie altérée. (Fuzhou Wang et all ; 2020).

Enfin il y'a ensuite les ondes de choc, les répliques tardives de cette crise. Comme celui d'un retard dans le suivi régulier des patients atteints de maladies chroniques, par exemple celui de l'état oculaire, cardiovasculaire et rénal des patients. Consultations repoussées et examens complémentaires non réalisés (échocardiographie, fond d'œil, et même biologie) jugés non urgents ou par peur d'être contaminés. Le tout reporté de plusieurs semaines ou mois avec un risque certain d'enregistrer l'aggravation de complications qui auraient été pourtant évitables. (Simon P et all ; 2020).

Étant donné que le premier cas de COVID-19 a été documenté il y a qu'un an, les données concernant les résultats cliniques à long terme ne sont pas vraiment encore disponibles et les prévisions pour les résultats à long terme sont au mieux spéculatives.

De ce fait ; l'objectif de travail est de dissiper toute confusion sur les séquelles possibles, et cela par une étude sur une population qui a été infectée dans la région de Médéa, en fonction des séquelles de l'infection l'évolution peut être gérée et surveillée.

Partie Bibliographique

chapitre 1
generalites sur la covid-19

1. SARS-CoV:

Jusqu'à la caractérisation du SARS-CoV-2, la famille des coronavirus comptait 6 virus pathogènes chez l'Homme, dont 4 responsables d'infections ORL (220E, OC43, NL63, HKU1) et 2 responsables d'infections respiratoires sévères (Zhou D et al ,2020). le SARS-CoV-1 responsable d'une épidémie entre 2002 et 2004 essentiellement en Asie du Sud Est et en Amérique du Nord (SRAS), et le Middle East Respiratory Syndrome (MERS) responsable d'une épidémie dans la péninsule arabique depuis 2013... (BrouwerPJM et al ,2021).

Le virus responsable de la COVID-19 est un nouveau bêta-coronavirus a ARN simple brin apparu probablement en Chine en septembre 2019, comportant 4 protéines structurales : S (Spike), E (enveloppe), M (membrane) incorporées dans la membrane virale ; et N (nucléocapside) à l'intérieur de la particule virale associée à l'ARN viral (Satarker et al, 2020).

LA PHYLOGINIE DU SARS-CoV-2 :

1.1. Réservoir :

Plusieurs études ont suggéré que la chauve-souris pourrait être le réservoir potentiel du Sars-CoV-2. Toutefois, jusqu'à présent rien ne prouve que l'origine du (2019 n CoV) provienne du marché de fruits de mer de Wuhan. Les chauves-souris sont le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type Sars-CoV et de type Mers-CoV **(Lescure** F.X et al ,2020).

1.2. Durée d'incubation :

La durée médiane d'incubation, Dans l'étude de Guan et al, portant sur 1099 patients vus rétrospectivement EST définie comme l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des symptômes, était estimée à 4 jours (IQR 2–7). Dans l'étude de Guan et al, elle était estimée à 5,2 jours (4,1–7) et pour 95 % des patients, les symptômes apparaissaient dans les 12,5 jours suivant le contage. Enfin, dans une autre étude reprenant 181 cas d'infection à SARS-CoV-2, la durée médiane d'incubation était estimée à 5,1 jours ou 11,5 jours suivant le contage. (Lauer S.A et al ,2020).

1.3. Modes de transmission du SARS-CoV-2 :

Le SARS-CoV-2 est un virus pneumotrope qui se propage d'une personne à l'autre principalement par les sécrétions respiratoires, y compris les gouttelettes générées par la toux, les éternuements ou même par la parole. La transmission par contact personnel, surfaces contaminées ou fomites y contribue également, en particulier dans les contextes où les interventions non pharmaceutiques (INP) telles que l'hygiène des mains, les masques et la distanciation sociale appropriée ne sont pas systématiquement appliquées *(*Leclerc QJ et al, 2020*).*

1 .4.Cycle de réplication et physiopathologie ;

La principale voie d'entrée du SRAS-CoV-2 passe par les voies respiratoires supérieures ou les muqueuses faciales. Les particules virales accèdent aux cellules en se liant aux récepteurs ACE2, suivies par une endocytose médiée par les récepteurs, similaire aux mécanismes utilisés par le virus étroitement apparenté, le SARS-CoV **(**Shang J et al, 2020).

1.5. Présentation clinique :

1.5.1. Formes symptomatiques : L'infection par le SARS-CoV-2 se manifeste essentiellement par une atteinte respiratoire, mais une sémiologie plus riche commence à être rapportée (Tableau 1).

Dans les trois études de Wu et al. Guan et al. et Zhou et al., les signes cardinaux du COVID-19 associaient une fièvre supérieure à 37,5 °C (88,7–4 %), une toux (67,8–81,1 %), des expectorations (23–41,3 %) et une dyspnée (18,7–39,8 %), survenant dans les premiers jours de l'infection .

Par ailleurs, des myalgies étaient fréquentes (14,9–32,3 %) et des signes digestifs pouvant être inauguraux étaient également rapportés, tels que diarrhée (3,8–5 %) et nausées/vomissements (4–5 %) [6] (Guan W.et al ,2020).

Signes cliniques	Guan (*n* = 1099)	Wu (*n* = 201)	Zhou (*n* = 191)
Fièvre	88,7 %	93,5 %	94 %
Tachycardie > 125/min	ND	ND	1 %
Dyspnée	18,7 %	39,8 %	ND
Toux	67,8 %	81,1 %	79 %
Myalgies	14,9 %	32,3 %[c]	15 %
Asthénie	38,1 %	32,3 %[c]	23 %
Diarrhée	3,8 %	ND	5 %
Nausées/vomissements	5,0 %	ND	4 %
Céphalées	13,6 %	ND	ND

ND : non disponible.[a]Associé à la survenue d'un SDRA. (Wu **C ET AL.)**[Associée] à la mortalité (Zhou **Fet al.**) .[d]onnées cumulées dans l'étude de Wu. (Wu **C.et al)**.

Tableau 1Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique.

1.5.2. Formes sévères :

La commission nationale de santé chinoise a proposé les critères suivants : fréquence respiratoire > 30/min, saturation pulsée en oxygène (SpO_2) ≤ 93 %, PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mm Hg, détresse respiratoire et nécessité d'une ventilation mécanique, signes de choc, défaillance d'organe nécessitant une prise en charge en soins intensifs **(**National Health Commission of the PRC, 12 avril2020).

-Évolution des infections à SARS-CoV-2 symptomatiques:

Evolution	Zahou n(191) 1	Gaun n(1099) 2	Wu(n=201) 3
Co-infection	15%	ND	0.6%
Oxygénothérapie	21%	41.3%	48.7%
Ventilation Mécanique	17%	2.3%	3%
SDRA	31%	3.4%	41.8%
Coagulopathie	19%	0.1%	ND
OPA	23%	ND	ND
PassageEn Réanimation	26%	5%	26.4%
Décès	39.4%	1.4%	21.9%

*SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë*OAP : œdème aigu des poumons

* ND : non disponible.*La ventilation mécanique (VM) est une ventilation artificielle

1- Zhou.F Et Al.2- Guan.W Et Al.3-Wu.C et Al.

Tableau2 : Évolution des infections à SARS-CoV-2 symptomatiques

1.5.3. Formes asymptomatiques :

Dans une étude de 24 patients infectés lors de contacts intrafamiliaux et hospitalisés pour surveillance et monitorage des symptômes, 29,2 % de patients ne présentait ni symptômes, ni anomalies scannographiques. La durée médiane de suivi des patients n'était cependant pas disponible**. (Hu** Z et al ,2020).

Enfin, les formes asymptomatiques semblent plus fréquente chez l'enfant : estimées à environ 30 % des cas .L'impact épidémiologique de ces formes asymptomatiques n'est pas encore clair, mais plusieurs cas de contamination durant la période d'incubation ou à partir de patients asymptomatiques ont été rapportés. (Bai Y et al, 2020).

1.6. DIAGNOSTIQUE.

-PAR Biologie moléculaire :

-RT-PCR : Dès l'identification de l'agent pathogène, les chercheurs chinois ont partagé le génome viral en accès libre. Depuis deux protocoles sont proposés : la RT-PCR en temps réel et le séquençage de nouvelle génération .Dans une étude réalisée sur 1 070 prélèvements obtenus chez 205 malades infectés par le Sars-CoV-2, le diagnostic est posé par l'association des signes cliniques évocateurs et des signes radiologiques caractéristiques, afin de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement. Cette étude a montré que le prélèvement le plus sensible était le lavage bronchoalvéolaire (93 %), suivi par les expecto-rations (72 %), les écouvillonnages nasopharyngé (63 %) et oropharyngé (32 %). Ce dernier prélèvement doit être répété pour atténuer le taux des faux négatifs .Bien que les études ont montré la présence du virus dans les selles, le sang et les urines, cependant leurs sensibilités restent médiocres (< 50 %) (Xie X.et al, 2020).

1.7. Signe Biologiques :

L'apparition des signes cliniques s'accompagne de perturbation du bilan biologique. La numération formule sanguine montre une augmentation des polynucléaires

neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8.Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares.

Une élévation de la CRP, dans 60,7 %-85,6 % des cas, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L) .Le bilan biochimique révèle une hypoalbuminémie, hyperferritinémie, élévation des transaminases dans 25 % des cas, augmentation de la bilirubine et de LDH et également des réserves alcalines. **(**Guo L et al ,2020).

Chapitre02:

Evolution de la covid au niveau moleculaire

2.1. Physiopathologie de la COVID-19 dans le corps : Le SARS-CoV-2, comme le SARS-CoV-1, utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire principal afin de pénétrer dans la cellule hôte. Cette phase d'invasion virale est suivie, chez certains patients, d'une réaction immunitaire inadaptée marquée par l'aggravation de la symptomatologie respiratoire, et du syndrome inflammatoire, en général huit à dix jours après les premiers symptômes. Cette phase dysimmunitaire, parfois appelée orage cytokinique, peut être associée à une coagulopathie, l'ensemble correspondant, pour certains auteurs, à un sepsis viral.Dans les sepsis bactériens, la réaction inflammatoire, délétère et responsable de dommages organiques, est particulièrement difficile à explorer , ce qui peut expliquer le nombre important de travaux concernant l'orage cytokinique dans la COVID-19 (Remy K.E et al ,2020).

2.1.1. la porte d'entrée ACE2: L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est un régulateur important du système rénine-angiotensine (RAS), et le SRAS-CoV-2 se propage sur les récepteurs ACE2 hôtes comme véhicule pour l'invasion des cellules humaines .La principale différence fonctionnelle entre ACE et ACE2 est que ACE produit de l'angiotensine II (Ang-II), alors que ACE2 dégrade ce peptide(Donoghue et al ,2000) ACE2 se trouve principalement dans l'endothélium, les poumons, le cœur, les reins et les intestins, qui est parallèle à la détection du SRAS-CoV-2 dans de multiples organes trouvés dans l' analyse in silico. De plus, il a été démontré que certaines comorbidites augmentent les niveaux d'ACE2, ce qui peut augmenter la gravité et le potentiel de sensibilité du COVID.

(ZHOU Pet al ,2020).

2.1.2. L'expression ACE2 tout comme l'état immunitaire : diffèrent selon l'âge et certaines co-morbidités. Cela explique probablement en partie les énormes différences d'expression clinique et de gravité observées entre des individus jeunes sans antécédents et des sujets âgés ou comorbides (Rafael Mahieu et al, 2020).

2.1.3. Pénétration du virus dans la cellule hote : La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une metalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte. Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) . Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus. De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro.(Wölfel R et al,2020).

2.2. Signes Biologique : L'anémie et la thrombopénie semblent rares. L'insuffisance rénale aiguë apparaît peu fréquente (jusqu'à 4,5 **%) (Wu C et al, 2020).**

En modèle multi varié, les paramètres suivants étaient associés à une évolution péjorative :

• augmentation des D-dimères > 1 µg/mL associée à la survenue d'un SDRA et à la mortalité.

• élévation des polynucléaires neutrophiles, associée à la survenue d'un SDRA et à la mortalité.

• hyperbilirubinémie totale, hypoalbuminémie, élévation de l'urée et des LDH, toutes associées à la survenue d'un SDRA et à la mortalité.

• baisse du TP, associée à la survenue d'un SDRA.

• lymphopénie, associée à la survenue d'un SDRA.

• élévation de l'interleukine-6 circulante associée au décès par SDRA mais pas à la survenue d'un SDRA.

En modèle uni varié s'ajoutent les marqueurs de souffrance d'organe, qu'il s'agisse d'une élévation des ASAT/ALAT, de la créatininémie ou de la troponine, prédictifs de la mortalité. (Zhou Fet al, 2020).

2.3-Atteintes d'organes : Bien que le COVID-19 se présente principalement comme une infection des voies respiratoires inférieures transmises par des gouttelettes d'air, des données croissantes suggèrent une implication multi organique chez les patients infectés. Cette implication systémique est supposée être principalement liée à la liaison du virus SRAS-CoV-2 sur les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) situés sur plusieurs cellules humaines différentes.

2.3.1. Rôle paradoxal de l'ACE2 : L'ACE2 étant le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement ACE2, soient à risque de formes graves (Lau A et al, 2020).

Une combinaison de lyse induite par le virus, de thrombose et de dérégulation de l'ACE2 submerge la libération systémique de cytokines, entraînant une tempête de cytokines. Des études émergentes révèlent une corrélation positive entre le déficit en INF de type I et la gravité clinique. (Hadjadj jet al, 2020**).**

Toutefois, la distribution anatomique d'ACE2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2. Tandis qu'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, la COVID-19 provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées . De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre mesures dans le foie, le rein ou le cœur dans une série autopsique de douze patients (Wichmann Det al, 2020). Même si dans cette étude, l'absence de discrimination entre l'ARN génomique et sous-génomique ne permet pas de confirmer une réplication virale active dans ces organes, la différence entre la répartition

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

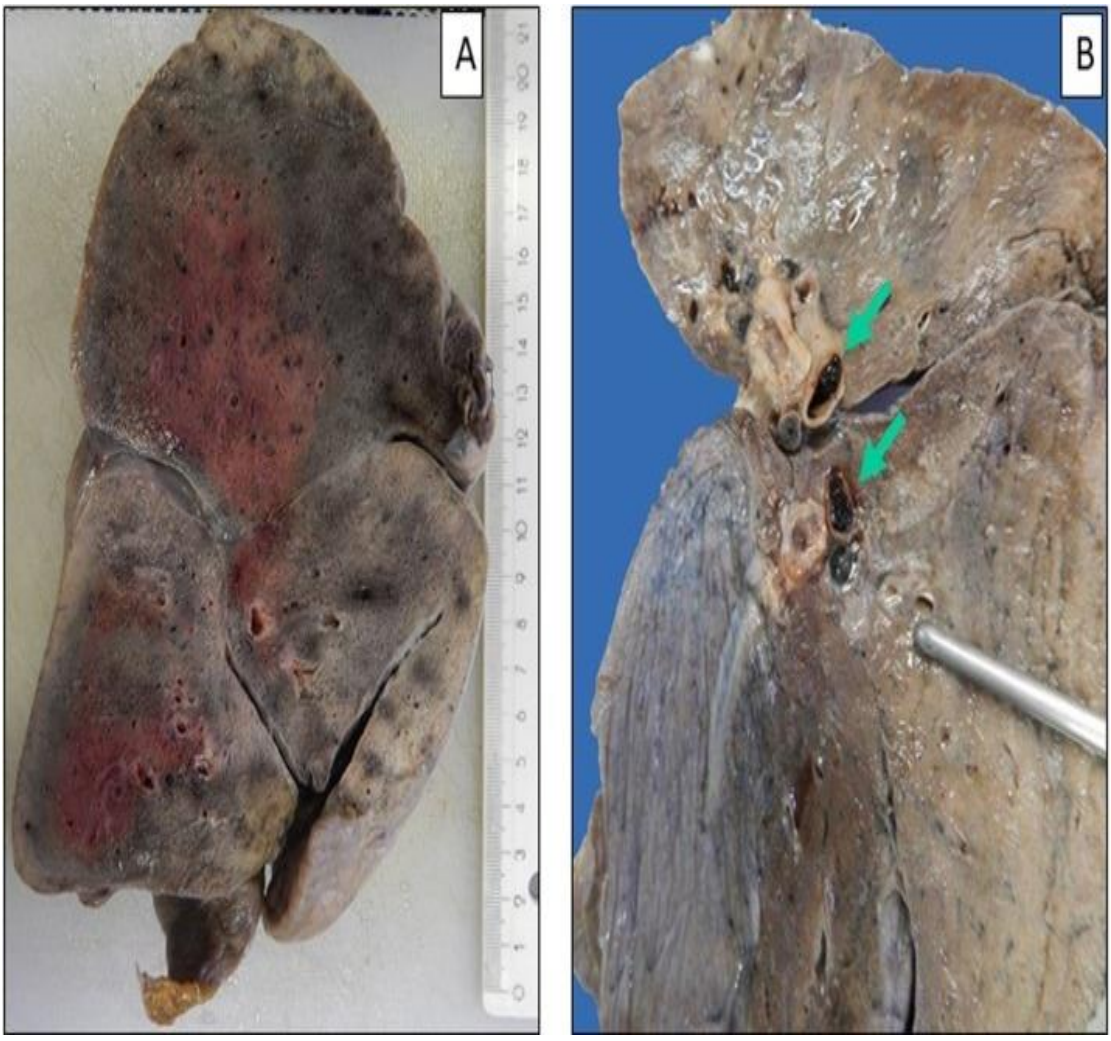
Paradoxalement, si l'expression tissulaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule. L'activité d'ACE2 circulante est effectivement faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'oestrogènes. Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID-19. (Ciaglia E,et al,2020).

2.3.2. Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires : Le récepteur ACE2 est exprimé du côté apical des cellules épithéliales alvéolaires de type II dans l'espace alvéolaire, et la grande surface du poumon sert de réservoir pour la liaison et la réplication virales, fournissant une explication du tropisme du SRAS-CoV- 2 virus et la vulnérabilité pulmonaire *(*Graham R et al, 2020). Les données émergentes des études d'autopsie de pneumonie COVID-19 démontrent une pneumonie interstitielle aiguë et des lésions alvéolaires diffuses (DAD) avec infiltration de macrophages, formation de membranes hyalines et œdème de la paroi alvéolaire et épaississement. Il existe également une atteinte microvascularisée avec thrombose hyaline pulmonaire (intra et extra), hémorragie, œdème de la paroi vasculaire, piégeage intra vasculaire des neutrophiles et infiltration de cellules immunitaires (Wang Y, Zhang J et al, 2019**).** L'analyse histologique des poumons infectés aussi montraient des inclusions virales, des infiltrats interstitiels à prédominance lymphocytaire, des lésions d'œdème pulmonaire évocatrices de SDRA ainsi que des thromboses s'apparentant le plus souvent à une microangiopathie thrombotique (Fox S.E.et al, 2020).

-McGonagle et coll. utiliser le terme coagulopathie intravasculaire pulmonaire diffuse (PIC) pour décrire cette immunopathologie vasculaire pulmonaire restreinte.conduit probablement par le positionnement anatomique rapproché des pneumocytes de type II et du système vasculaire pulmonaire. Aux stades précoces de ce processus, il n'y a pas de coagulopathie systémique (DIC) qui est observée, cependant cependant, à des stades ultérieurs de la maladie couplés à la présence de SDRA (Wang Y, Zhang J et al, 2020**).** .La formation étendue de

microthrombi dans le lit vasculaire provoque un infarctus pulmonaire, une hémorragie, une hypertension pulmonaire et un stress ventriculaire secondaire. L'hypoxémie et la ventilation mécanique qui force les molécules immunostimulantes dans la microvascularisation semblent également contribuer au développement du PI (Wölfel R et al, 2019).

Un autre facteur qui peut prédisposer au SDRA sévère et potentiellement mortel chez les patients atteints de COVID-19 est l'augmentation excessive des cytokines pro-inflammatoires circulantes, y compris les interleukines (IL-1, IL-6), l'interféron et le TNF-α. Cette «tempête de cytokines» résulte d'une sur-réaction inflammatoire en réponse à une infection par le SRAS-CoV-2 qui conduit finalement à un dysfonctionnement des cellules endothéliales, à une lésion de la barrière vasculaire, à une fuite capillaire et à une lésion alvéolaire diffus (Ragab d et al, 2020).



A et B. Pièces autopsiques de pneumonectomie. A. Patiente de 88 ans, diabétique, décédée brutalement. Parenchyme pulmonaire condensé et « hépatisé » dans son ensemble. B. Patient de 70 ans, ayant un diabète et une hypertension, décédé brutalement. Présence de thrombi (flèches) dans les vaisseaux pulmonaires (A et B) (Hariri L.Pet al, 2020).

Figure1 : autopsie de pneumonectomie.

2.3.3. Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques : L'expression de l'ACE2 est significativement élevée dans le tissu cardiaque. Exprimé par les cellules myocardiques et plusieurs cas de myocardites ont été rapportés comme cela avait été le cas lors de l'épidémie de MERS-CoV. Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des patients COVID-19 et une l'atteinte myocardique,

définie par une élévation de la troponinémie supérieure à 0,028 ng/mL, concernerait environ 17 % des patients hospitalisés (Shi S et al, 2020).

En plus de ce qui précède, une proportion non négligeable de patients atteints de COVID-19 semble présenter un état hyper inflammatoire, dans lequel les cytokines inflammatoires et d'autres marqueurs de l'inflammation systémique sont nettement augmenté **(**Qin Cet al, 2020*)*. Les cytokines circulantes peuvent stimuler l'expression des macrophages et des molécules d'adhésion leucocytaire sur les cellules endothéliales des lésions athéroscléreuses sous-jacentes, les rendant plus vulnérables aux perturbations et augmentant la possibilité d'un syndrome coronarien aigu cliniquement évident ***(***Bonow RO et al, 2020). Les cytokines systémiques peuvent également activer l'endothélium microvasculaire et induire un dysfonctionnement de la microvascularisation coronaire, ce qui peut entraîner une ischémie myocardique et des lésions myocardiques(Libby P et al,2020**)** .L'inflammation et le dysfonctionnement subséquent de l'endothélium dans plusieurs organes sont le résultat à la fois de l'effet direct de l'infection par le SRAS-CoV-2 des cellules endothéliales et des effets indirects de la réponse inflammatoire de l'hôte(Varga Z et al,2020*)*.

Une lésion myocardique peut également résulter d'une insuffisance entre l'offre et la demande d'oxygène du myocarde, appelée infarctus du myocarde de type 2. L'infection par le SRAS-CoV-2 peut être associée à des lésions myocardiques par une augmentation de la demande myocardique en oxygène ainsi qu'une réduction de l'apport d'oxygène myocardique. Des complications respiratoires sévères et une hypoxie associée ont été des résultats courants chez les patients atteints de COVID-19 (Zhou Fet al, 2020*)*. De plus, l'hypotension, qui est une caractéristique clinique courante à la fois dans la septicémie et pendant le syndrome de tempête de cytokines, peut également réduire l'apport d'oxygène du myocarde (Libby P et al, 2020**).** De plus, l'infection systémique et la fièvre augmentent les besoins métaboliques des tissus périphériques et des organes terminaux, ce qui élève les demandes métaboliques des cellules myocardiques *(*Musher DM et al, 2020).

2.3.4. Tropisme et lésions du tube digestif : ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, et le virus est détecté plus longuement dans les selles que sur les

écouvillons naso-pharyngés. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecté les entérocytes humains (Lamers M.M et al, 2020). Les lésions histologiques sont peu spécifiques des images dégénératives de l'épithélium gastrique, avec parfois des images de nécrose épithéliale (Xiao F et al,2020). Des images de congestion des petits vaisseaux, associées à un œdème de la lamina propria(un tissu conjonctif lâche situé sous les épithéliums qui tapissent notamment les muqueuses digestives) et de la sous-muqueuse œsophagienne, de monocytes et de plasmocytes sont parfois notées. Au niveau intestinal, on peut observer une sténose de l'intestin grêle avec une dilatation segmentaire dans l'une des études rapportées (Su Set al, 2020) . De nombreux plasmocytes et lymphocytes sont observés au niveau de la lamina propria de l'estomac, du duodénum, et du colon. L'ARN du SARS-CoV-2 et les protéines virales sont détectés dans les cellules glandulaires de l'estomac, du duodénum et du rectum. (Xiao F et al, 2020).

2.3.5. Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques : Les récepteurs ACE2 sont ie serait également impliqué **(**Mao R et al, 2020). L'infection des hépatocytes par le SARS-CoV-1 avait été démontrée par RT-PCR, mais les particules virales et le génome viral n'avaient pas étaient détectés par immunohistochimiesitués dans les hépatocytes et les cholangiocytes; par conséquent, on prévoyait que le fo. Cependant, des anomalies cholestatiques ont rarement été décrites. Des maladies hépatiques préexistantes sous-jacentes pourraient avoir contribué à des anomalies des enzymes hépatiques. Le schéma exact des lésions hépatiques ainsi que son rôle dans la mortalité doivent être étudiés plus avant. Enfin, très récemment, une revue systémique et des méta-analyses ont été publiées dans Lancet Gastroenterology and Hepatology afin d'identifier le pronostic et la prévalence de l'atteinte digestive et des anomalies hépatiques chez les patients diagnostiqués avec COVID-19**.** Dans le cas du SARS-CoV-2, les données histologiques montraient des foies de grande taille, œdématiés et infiltrés par des cellules inflammatoires, mais aucune inclusion virale n'a été rapportée. De plus, la discordance entre les caractéristiques biologiques hépatiques (fréquentes cytolyses hépatiques, rares cholestases ou ictères) et l'expression d'ACE2 (essentiellement dans les voies biliaires) évoque, pour certains auteurs, une cause multifactorielle des atteintes hépatiques plutôt qu'une invasion virale hépatocytaire **(**Feng G et al, 2020**).**

2.3.6. Neuro-invasion et lésions neurologiques : L'ACE2 est faiblement exprimé dans le tissu cérébral, mais les particules virales de SARS-CoV-1 avaient été détectées dans l'encéphale de patients décédés du SRAS, et localisées particulièrement dans le tronc cérébral .l'hypothalamus et le cortex. Ceci suggère l'existence de récepteurs cellulaire autre qu'ACE2. Pour certains auteurs, le récepteur nicotinique à l'acétylcholine pourrait être impliqué dans la neuro-invasion, expliquant la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques, mais cette hypothèse reste à démontrée**. (**Changeux J-P et al, 2020).

-Plusieurs mécanismes pouvant se chevaucher ont été proposés pour expliquer le lien entre l'infection par le SRAS-CoV-2 et les lésions du système nerveux **(**Zubair AS et al,2020).Les manifestations cliniques du COVID-19 pourraient être une conséquence de l'infection virale en soi et / ou de l'atteinte indésirable de l'état hyperinflammatoire et de la fonction métabolique dérégulée, en combinaison avec les

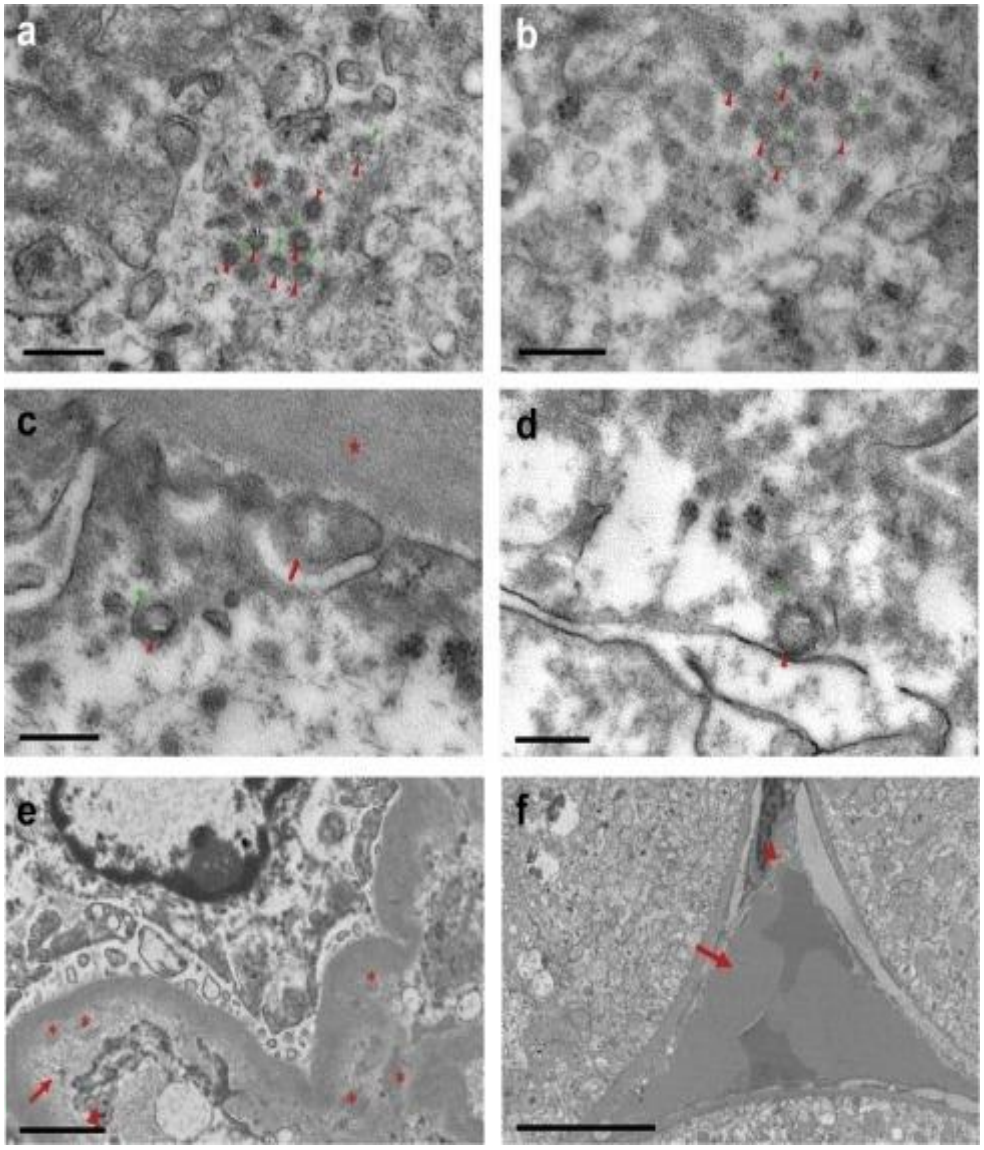
dommages aux organes multiples observés chez les patients après une infection au COVID-19(Chou SH et al ,2020)Pour autant, l'équipe de Li et al., propose que le tropisme neurologique éventuel du SARS-CoV-2 puisse être responsable de l'anosmie/agueusie, d'une atteinte neuromusculaire qui diminuerait l'efficacité de la toux, ainsi que d'une atteinte du centre respiratoire médullaire qui expliquerait l'absence de respiration spontanée observée chez plusieurs patients, et favoriserait les détresses respiratoires aiguës (Li Y.C et al, 2020).

Les maladies cérébrovasculaires représentent un autre mécanisme expliquant les signes et symptômes neurologiques chez les patients atteints de COVID-19, bien que le taux d'admissions pour AVC aigu ait été considérablement réduit au cours de la pandémie de COVID-19. (Kansagra AP et al, 2020).

2.3.7. Tropisme rénal et néphropathie : ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et, dans une moindre mesure, par le glomérule. Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 % des patients infectés) et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité. Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients)' (Cao M et al, 2020). Même s'il existe de nombreuses causes d'atteintes rénales dans le contexte septique, la présence du virus au sein des cellules tubulaires proximales et des podocytes a été démontrée par microscopie électronique. Le mécanismes d'entrée au sein du parenchyme rénal n'est toutefois pas totalement élucidé, puisque l'entrée du virus nécessite, outre la présence d'ACE-2, une protéase TMPRSS2, qui est uniquement faiblement détectable dans la portion S3 du tubule proximal chez la souris. Les analyses histologiques montraient des lésions de nécrose tubulaire aiguë (s'associant rarement à un infiltrat inflammatoire interstitiel), des suffusions hémorragiques (à la manière des hantaviroses), Il existait, cependant, des lésions de hyalinose segmentaire et focale avec des aspects de pseudo-croissants et des thrombi intra-glomérulaires. (Su.H e, 2020).

-Aussi, l'enquête pathologique s'est principalement concentrée sur les systèmes respiratoire, hématopoïétique et immunitaire, alors que les données morphologiques sur les lésions rénales font défaut. Dans cette étude, nous rapportons notre expérience

des découvertes rénales à l'autopsie chez des patients atteints de COVID-19 sévère **(**Wai Kay Tsang et al, 2020).



Caractéristiques ultrastructurales des reins post-mortems de patients atteints de maladie à coronavirus 2019. (a – d) Des particules de type coronavirus (pointes de flèche rouges) Des particules de type coronavirus ont été identifiées dans le cytoplasme de l'épithélium tubulaire rénal proximal ainsi que dans les podocytes et moins dans les tubules distaux. Le diamètre des particules de type virus variait d'environ 65 nm à 136 nm, avec des pointes distinctives, d'environ 20 à 25 nm, se présentant sous une apparence de «couronne» solaire **(**Alsaad KO.et al, 2020)

Figure2 : Caractéristiques ultrastructurales des reins.

2.3.8. Atteinte endocrinienne :

Abattre la réponse de l'hôte au stress du cortisol est une stratégie employée par de nombreux virus, y compris le SRAS-CoV, pour échapper au système immunitaire de l'hôte. Le SRAS-CoV exprime des acides aminés clés qui agissent comme des imitations moléculaires de l'hormone adrénocorticotrope hôte (ACTH) dirigeant les anticorps contre ces résidus ACTH, ce qui implique une insuffisance relative de cortisol. Les données sur les taux sériques de cortisol chez les patients atteints du SRAS-CoV-2 sont rares à ce jour. Une étude récente chez des patients ne présentant aucun signe d'insuffisance surrénalienne a montré que des taux élevés de cortisol à la présentation peuvent refléter la gravité de la maladie systémique et ont été associés à une survie lamentable chez les patients atteints de COVID-19 sévère **(**Tan T et al,2020) Les études d'autopsie de l'infection virale SRAS-CoV ont démontré une dégénérescence et une nécrose de la glande surrénale, et le virus a été identifié dans les glandes elles-mêmes, indiquant la probabilité que la dynamique du cortisol soit modifiée chez les patients atteints du SRAS. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) pourrait également être affecté par les virus du SRAS en raison d'une hypophysite réversible ou de lésions hypothalamiques directes. L'ACE2 est exprimé à la fois sur les tissus hypothalamiques et hypophysaires, ce qui explique un possible tropisme viral **(**Wheatland R et al, 2020).

. Dérégulation glycémique : L'hyperglycémie était un facteur indépendant prédictif de morbi-mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-1, qu'ils aient un diabète préexistant ou non. Certains auteurs avaient émis l'hypothèse que le SARS-CoV-1 puisse provoquer un diabète aigu. Celle-ci était justifiée par la présence d'ACE2 dans les îlots pancréatiques et la démonstration de la présence du virus dans le pancréas en immunohistochimie et en hybridation in situ. Toutefois, il n'avait jamais été montré d'inclusion virale pancréatique en anatomopathologie (Yang J.-K.et al, 2020).

En 2013, l'équipe de Chhabra K.H. et al.a montré que l'ACE2 était un important régulateur de la glycémie en améliorant la tolérance au glucose et en favorisant la sécrétion d'insuline[1]. La diminution de l'expression d'ACE2 induit par le SARS-CoV-2 pourrait donc, aussi, conduire à une dérégulation glycémique.

Elle peut être expliquée par l'hypersécrétion de glucocorticoïdes endogènes secondaire dans le contexte de stress induit par l'infection ou par l'utilisation de corticoïdes à visée thérapeutique. Ilias et al. ont suggéré que le SARS-CoV-2 pourrait avoir une action directe dans le dérèglement glycémique comme le SARS-CoV-1 ou le Mers-CoV, qui, respectivement, provoquait une défaillance des îlots de Langerhans et activait la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4**) (**Ilias I Zabuliene et al, 2020**).**

Toutefois, dans le cas de la COVID-19, ces hypothèses restent à démontrer et il existe de nombreux facteurs confondants qui participent au désordre glycémique (Li Z. Liu G.,et al, 2020).

De plus, les autopsies réalisées chez les patients décédés du SARS et celles pratiquées chez deux patients décédés de la COVID-19 ne retrouvaient aucune anomalie pancréatique (Barton L.M et al, 2020).

2.3.9.Atteintes endothéliales : Les cellules endothéliales expriment ACE2 et une étude histologique portant sur trois patients retrouvait des lésions d'endothélite dans plusieurs organes (poumon, cœur, rein, foie, intestin grêle) avec la présence d'inclusions virales dans les cellules endothéliales. Ceci suggère que les atteintes d'organes observées dans la COVID-19 peuvent être liées à des lésions vasculaire (Varga Z.,et al,2020).

2.10. Autre types de tropisme:

2.10.1. Cutanée : les manifestations cutanées décrites dans la COVID-19 sont inflammatoires (érythèmes, vésicules, urticaire) mais aussi vasculaires (macules violacées, livedo, purpura, engelures, angiome). Elles pourraient être secondaires à la réponse inflammatoire dérégulée comme à l'état d'hypercoagulabilité. La présence de virus dans lésions cutanées n'a toutefois pas été démontrée (Bouaziz J.D et al, 2020**).**

2.10.2. Ophtalmologique : la présence de SARS-CoV-2 a été détectée dans des prélèvements de larmes. Les manifestations oculaires étaient essentiellement de type inflammatoires (conjonctivites, kératites) mais des atteintes oculaires vasculaires semblent possibles (Siedlecki.J et al, 2020).

2.11. Conclusion : La COVID-19 est donc une maladie complexe, qui fait intervenir des phases virale, inflammatoire et thrombotique. La meilleure compréhension de chacune d'elles est fondamentale, puisqu'elle permettra de mieux les distinguer en pratique clinique, et de choisir la thérapeutique la plus adaptée à la situation. Pour autant, connaître les mécanismes physiopathologiques ne se substitue pas à la réalisation d'essais cliniques, qui restent indispensables pour assurer aux patient une prise en charge optimale.(Pr. Karine Lacombe et le Pr. Thomas Hanslik et al,2020).

Chapitre 03

evolution de la covid19 au nieau mondiale une vue epidimiologique

Séquelles Post-Aiguës Après COVID-19 : Bien que les séquelles post-aiguës ne soient pas une issue inattendue de l'infection par le SRAS-CoV-2, le nombre de personnes touchées et la gamme des symptômes associés à Long COVID sont sans précédent. La nature multisystémique du Long COVID par rapport aux séquelles post-aiguës précédemment étudiées des coronavirus humains a soulevé des questions sur la manière d'identifier le plus efficacement les indicateurs de Long COVID (Cirulli ET et Al, 2020).

3.1. Atteinte Pulmonaire :

En effet, il a été constaté rapidement après le début de la pandémie que les patients avaient des anomalies des explorations fonctionnelles respiratoires persistantes au moment de leur sortie de l'hôpital .avec des anomalies de diffusion proportionnellement croissantes à la sévérité de la forme respiratoire de COVID-19 et une diminution modérée de capacité pulmonaire totale et du volume résiduel (Mo X et al, 2020).

3.1.1. En Chine :

Il s'agit d'une étude de suivi des patients atteints de COVID-19 30 jours après leur sortie de l'hôpital**.** Cette étude a montré qu'au début de la convalescence, environ les trois quarts des patients atteints de COVID-19 ont développé une altération de la fonction pulmonaire (Li K,et al, 2020). Ils ont montré que six patients (10,5%) avaient un dysfonctionnement pulmonaire et 7 patients(12,3%) un dysfonctionnement de la ventilation restrictive. Deux sujets sévères avaient une déficience fonctionnelle résiduelle combinée restrictive et obstructive. Articles de série sur les survivants du SRAS rapportant de très faibles taux d'obstruction ou de restriction, ce qui était cohérent avec nos données de recherche (Hui DS et al, 2020). Les résultats pathologiques ont montré que des bouchons muqueux ont été trouvés dans les petites voies respiratoires chez certains patients atteints de COVID-19 sévère (Xu Z et al, 2020).

Tableau 1 :

Présente les résultats des tests de la fonction pulmonaire et de la force musculaire respiratoire chez les patients COVID-19. Au cours du suivi à 1 mois après la sortie de

l'hôpital, il y avait 30 individus (52,6%) avec une capacité de diffusion anormale parmi les 57 patients participant à notre étude (Wang CJ,et al,2020*)* vingt-six patients (86,7%) présentaient une déficience légère de la DLCO, tandis que les quatre autres (13,3%) avaient une déficience modérée.

Paramètre	**Total (*n* = 57)**	**Sévère (*n* = 17)**	**Non sévère (*n* = 40)**
FVC (% des prévisions)	100,96 (15,93)	95,92 (19,59)	103,10 (13,83)
DLCO (% des prévisions)	78,38 (13,59)	74,14 (18,85)	80,12 (10,56)

Les paramètres enregistrés comprennent: le volume pulmonaire total (CCM), la capacité vitale forcée (FVC) et la capacité de diffusion du poumon pour le monoxyde de carbone (DLCO). Les manomètres buccaux peuvent mesurer la pression inspiratoire .Tous les sujets ont utilisé cette méthode simple pour évaluer la force musculaire inspiratoire et expiratoire. La spirométrie, DLCO (Enright PLet al, 2020).

Tableau3 : atteinte pulmonaire en Chine

3.1.2 En France :

Des données concordantes ont été rapportées par une équipe française, avec plus de 50 % des patients ayant été atteints d'une forme modérée de COVID-19 (les patients avec SDRA COVID n'ayant pas été inclus dans cette série) présentant des anomalies de diffusion, et dans une moindre proportion un syndrome restrictif, Ainsi, plus de 50 % des patients avaient une DLCO inférieure à 80 % de la valeur théorique, ce pourcentage atteignant 75 % chez les patients ayant fait une forme sévère. (European Respiratory Society)

Dlco normal (80%-125)

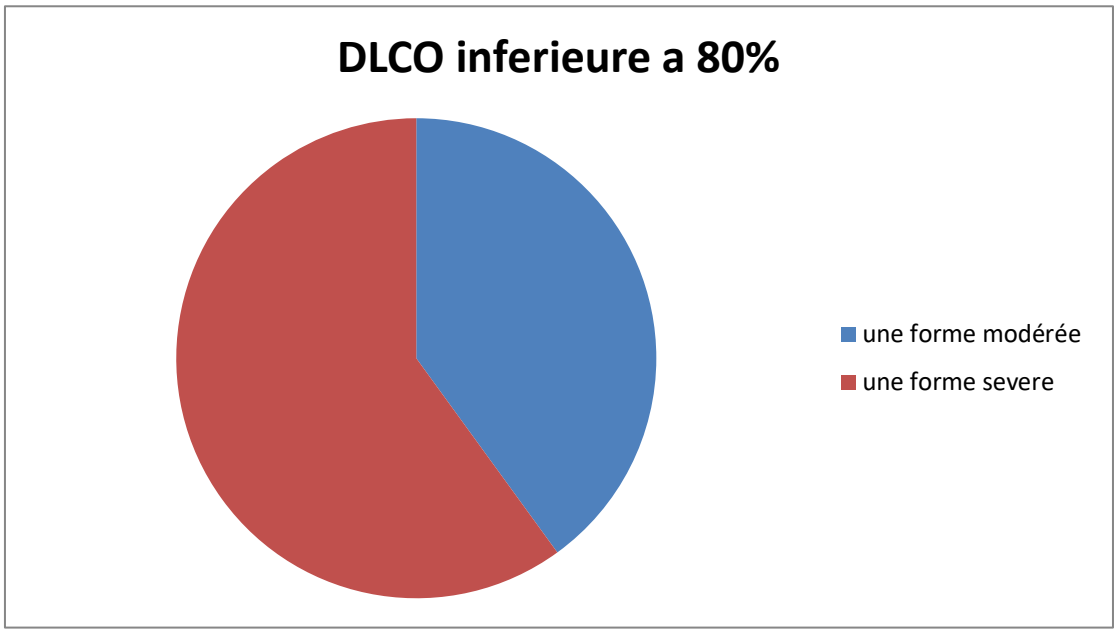


Figure3 : atteinte pulmonaire en France

La distance parcourue durant un test de marche de 6 minutes était également abaissée chez les patients ayant fait une forme sévère de COVID-19. Le scanner thoracique montrait des anomalies parenchymateuses persistantes chez plus de 50 % des patients et 95 % des patients ayant fait une forme sévère (principalement sous forme de verre dépoli périphérique), tandis que 7 % des patients avaient des lésions de fibrose pulmonaire, tous parmi ceux ayant eu une forme sévère (Frija-Masson J., et al, 2020).

3.1.3. Italie :

les résultats histopathologiques pulmonaires d'une grande série de patients décédés du COVID-19 dans le nord de l'Italie, dans le but de rapporter les principales sequelles pulmonaires microscopiques associées à une infection par le SRAS-CoV-2 et une insuffisance respiratoire sévère (Carsana L et al,2020) Les caractéristiques histologiques des lésions cellulaires et interstitielles ont été décrites et classées sur une échelle semi-quantitative sur la base du pourcentage de tissu impliqué: absent (0%), rare (<5%), focal (5 à 25%), multifocal (26 –50%), plurifocale (51–75%) ou diffus (> 75%)(Franks Tet al,2020) Les patients étaient 33 hommes et 5 femmes, avec un âge moyen de 69 ans.

Aspects morphologiques	Absent	Peu fréquent	Focal	Multifocal	Plurifocal	Diffuser
Œdème interstitiel et intra-alvéolaire	1 (3%)	0	19 (50%)	10 (26%)	5 (13%)	3 (8%)
Hémorragie alvéolaire	5 (13%)	1 (3%)	20 (53%)	8 (21%)	2 (5%)	2 (5%)

Les tissus ont été classés en fonction du pourcentage de tissus impliqués, comme suit: absent (0%), rare (<5%), focal (5 à 25%), multifocal (26 à 50%), plurifocal (51 à 75 %) ou diffus (> 75%).l'absence a été définie comme moins de quatre cellules pour 25 champs haute puissance.

Tableau4 : atteinte pulmonaire en Italie

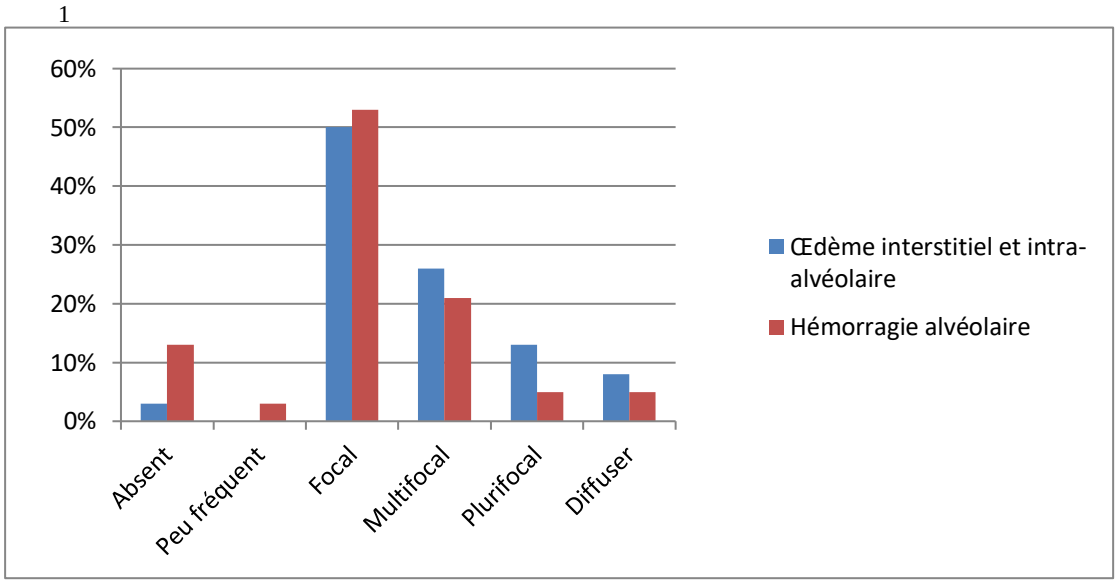


Figure04 : atteinte pulmonaire en Italie.

3.2. Atteinte Cardiaque :

Les articles en question ne précisent pas si les patients sont décédés ou sont sortis de l'hôpital, car l'épidémie n'était pas terminée au moment de la rédaction. Selon les premières données, 44,4 % des patients faisaient de l'arythmie (Driggin E, Madhavan et al, 2020).

3.2.1. En Chine:

Parmi les patients décédés, l'insuffisance cardiaque et une atteinte cardiaque aiguë sont des complications fréquemment retrouvées. Une atteinte cardiaque aiguë survenait chez 22 % des patients hospitalisés en réanimation contre 2 % des patients

hospitalisés hors réanimation. Chez 21 patients sévèrement atteints par la COVID-19 (âgés en moyenne de 70 ans), une cardiomyopathie aiguë survenait chez 33 % des patients. Dans l'étude de Chen et al. , qui incluait 99 patients (âge moyen 55 ans) atteints d'une pneumopathie liée à la COVID-19, 2 % des patients rapportaient des douleurs thoraciques. Dans l'étude de Guo et al. 27,8 % des patients présentaient une atteinte cardiaque, avec pour conséquence une augmentation significative de la mortalité. Une atteinte cardiaque est fréquemment retrouvée chez les patients hospitalisés en réanimation, de 19,7 % à 31 % (Wang D et al, 2020).

Mortalité pendant l'hospitalisation entre les patients avec et sans lésion cardiaque

Figure de survie de Kaplan-Meier pour la mortalité Les patients souffrant d'une lésion cardiaque avaient un taux de mortalité plus élevé dans le test du log-rank, à la fois depuis l'apparition des symptômes et depuis l'admission (**Shi S et all.2020**)

3.2.2. En France :

Une analyse rétrospective des données de patients qui ont été dans unité de soins intensifs COVID-19 de 41 lits. Tous les patients ont reçu une anti coagulation habituelle (prophylactique) ou à dose complète (thérapeutique) en fonction de leurs facteurs de risque de thrombose. Tous les TE (événement thrombotiques veineux ou artériels) diagnostiqués après le séjour en USI ont été recueillis, à l'exception de la thrombose liée au cathéter veineux central et de la thrombose du filtre d'hémodialyse**.** **(**Fraissé M et al, 2019).

	Tous les patients, *n* = 92	**Patients sans événements thrombotiques, *n* = 55 (60%)**	**Patients présentant des événements thrombotiques, *n* = 37 (40%)**
Thrombo -embolie veineuse	5 (5)	3 (5)	2 (5)
Fibrillatio n auriculaire	3 (3)	1 (2)	2 (5)

Caractéristiques de 92 patients atteints de COVID-19+ gravement malades qui ont développé (*n* = 37, 40%) ou non (*n* = 55, 60%)

Tableau05 : atteinte cardiaque en France.

Autres pays :

Étude, date de publication	Emplacement	Période d'étude	Les patients	ge	Comorbidités cardiovasculaires		Lésion myocardique aiguë, critères et prévalence
Richardson et al. , *22 avril*	**12 hôpitaux à New York, Long Island et Westchester County, États-Unis**	**1 mars au 4 avril 2020**	**5700 (3533) ***	**3**	**HTN DM CVD 7%**	**60% 11%**	**Troponine I, T (y compris hs-troponine) au-dessus de la limite supérieure de la limite de référence normale, 22,6%**
Javanian et al. , *11 mai*	**Hôpitaux affiliés à l'Université des sciences médicales de Babol, Iran**	**25 février au 12 mars 2020**	**100**	**0**	**HTN DM CVD 20%**	**32% 37%**	**Non spécifié, 14%**

Certaines études (avec une taille d'échantillon ≥ 100 patients) rapportant des bio marqueurs cardiaques et des lésions myocardiques aiguës chez des patients hospitalisés pour une infection confirmée au COVID-19.

Tableau06 : atteinte cardiaque dans quelque pays du monde.

3.3. Atteinte gastro-intestinale et hépatique :

3.3.1. En Chine :

Les investigateurs ont évalué 1141 cas rétrospectifs admis dans un seul hôpital sur une période de 7 semaines 16% (183) des patients ne présentaient que des symptômes gastro-intestinaux. Le symptôme le plus fréquemment signalé était la perte d'appétit. Des vomissements et des nausées sont survenus chez environ deux tiers des patients, tandis que des diarrhées et des douleurs abdominales étaient présentes respectivement chez 37% et 25% des patients. Les principales limites de l'étude étaient sa conception rétrospective ainsi que la taille relativement petite de l'échantillon *(*Ling Yet al, 2020).

3.4. Atteinte hépatique :

Les anomalies hépatiques des patients atteints de COVID-19 peuvent être dues à un dysfonctionnement des cellules hépatiques comme l'hépatite virale préexistante décrite ci-dessus ou à d'autres causes telles que la toxicité médicamenteuse et l'inflammation systémique (Qi F et al, 2020) ;

3.4.1En Chine :

132 patients atteints de COVID-19 atteints de lésions hépatiques ont été identifiés, dont 72 de sexe masculin (54,5%) et 60 de sexe féminin (45,5%). L'âge médian (intervalle) était de 62 ans (26 à 88 ans). La plupart de ces patients ont présenté des lésions hépatiques légères, avec des taux élevés d'ALAT et / ou d'AST. (Wang SH et al, 2020). Des anomalies des tests hépatiques ont été décrites chez des patients infectés. Dans une étude, il a été démontré que la bilirubine totale, l'AST et l'ALAT étaient élevés respectivement chez 10%, 21% et 22% des patients. D'autres séries de cas ont rapporté des anomalies de l'ALAT chez 16 à 53%(Huang C et al ,2020).

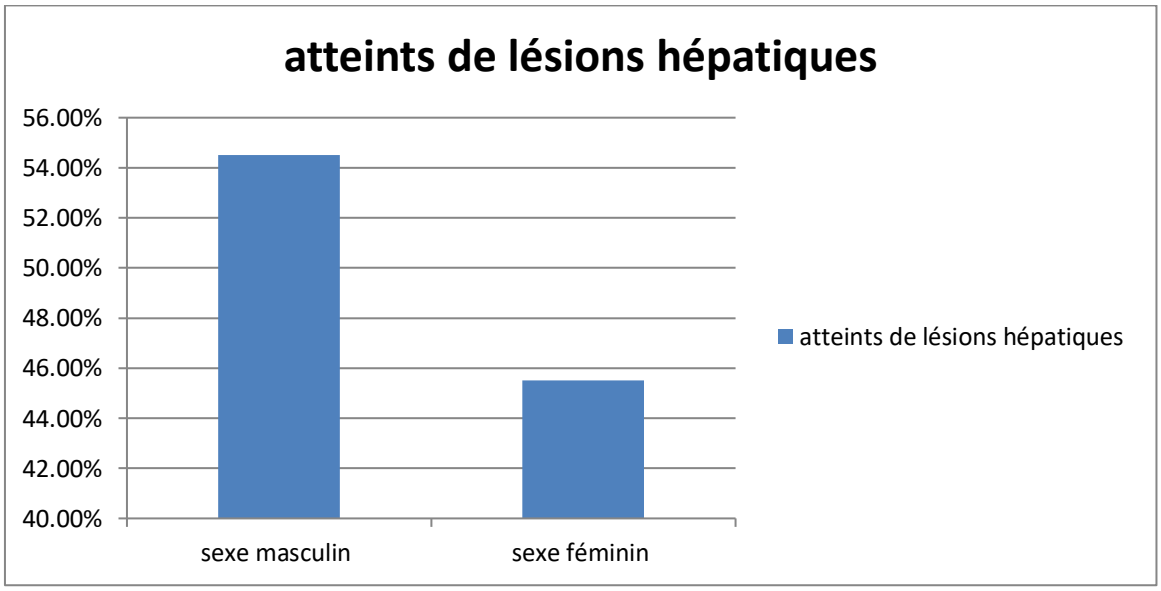


Figure06 : atteinte hépatique repartis selon le sexe en Chine

3.5 Atteinte neurologique :

Bien que les coronavirus provoquent principalement des lésions respiratoires, ils seraient impliqués dans une infection directe du SNC ainsi que dans des complications para-infectieuses (Chou SH et al, 2020) .

Tableau : Les caractéristiques des 3 cohortes sont résumées dans Tableau 1. La cohorte GCS-Neuro COVID tous COVID-19 comprenait 3055 patients consécutifs hospitalisés avec COVID-19 avec et sans manifestations neurologiques provenant de 6 sites aux Etats-Unis. La cohorte neurologique GCS-Neuro COVID-19 comprenait 475 patients consécutifs hospitalisés pour COVID-19 avec des manifestations neurologiques provenant de 9 sites du États-Unis et Égypte. Le registre ENERGY comprenait 214 patients de 13 sites en Europe, en Asie et au Moyen-Orient et en Afrique. (Frontera J et al, 2020)

Caractéristique	**Patients, Registre EAN ENERGY (n = 214)**	**Cohorte NeuroCOVID COVID-19 neurologique (n = 475)**	**GCS- COVID-19 (n = 3055)**
Sites, non.	13	9	6
Nord-est	0	34/475 (7)	2221/3055 (73)
Midwest	0	283/475 (60)	834/3055 (27)
Sud	0	99/475 (21)	0
·L'Europe	167/214 (78)	0	0
Asie	30 (14)	0	0
Afrique	17 (8)	59/475 (12)	0

ENERGY, Registre Neuro-COVID de l'Académie Européenne de Neurologie; GCS-Neuro COVID, étude du consortium mondial sur les manifestations neurologiques du COVID-19; IQR, intervalle interquartile; LOS, durée du séjour; NA, non disponible.

[a] Le registre EAN ENERGY comprenait des patients atteints de COVID-19 et de caractéristiques neurologiques. La cohorte neurologique COVID-19 comprenait des patients atteints de COVID-19 et de caractéristiques neurologiques. L'ensemble de la cohorte COVID-19 comprenait des patients atteints de COVID-19, avec et sans caractéristiques neurologiques.

[b] Les pays représentés dans le registre EAN ENERGY comprenaient l'Autriche, la Hongrie, le Portugal, l'Italie, la Turquie, la Suisse, la Tunisie, la France, l'Égypte, Israël et l'Ukraine.

Tableau 07 : Les caractéristiques des 3 cohortes pour atteinte neurologique.

3.6 Atteinte Rénale :

L'insuffisance rénale aiguë est probablement liée à une défaillance multi-organes plutôt qu'au tropisme rénal du virus. Le développement d'une insuffisance rénale aiguë est un indicateur pronostique négatif important de la survie avec le SRAS (Wai Kay Tsang et al, 2020).

3.6.1. En Chine :

Parmi ces 536 patients atteints du SRAS, 36 (6,7%) ont développé une insuffisance rénale aiguë survenant à une durée médiane de 20 jours (intervalle de 5 à 48 jours) après le début de l'infection virale malgré un taux de créatinine plasmatique normal au premier tableau clinique. L'insuffisance rénale aiguë reflétait les différents facteurs prérénaux et rénaux qui exerçaient une atteinte rénale survenant dans le contexte d'une insuffisance multiorganique . Finalement, 33 patients atteints du SRAS (91,7%) atteints d'insuffisance rénale aiguë sont décédés. Le taux de mortalité était significativement plus élevé chez les patients atteints du SRAS et d'une insuffisance rénale aiguë par rapport à ceux atteints du SRAS et sans insuffisance rénale (91,7% contre 8,8%).Les tissus rénaux ont révélé une nécrose tubulaire principalement aiguë sans signe de pathologie glomérulaire. Le risque relatif ajusté de mortalité associé au développement d'une insuffisance rénale aiguë était de 4,057.Selon l'analyse multivariée , le syndrome de détresse respiratoire aiguë et l'âge étaient les facteurs de risque indépendants les plus importants prédisant le développement d'une insuffisance rénale aiguë dans le SRAS *(Chu KH.Tsang et al, 2020).*

*3.6.*2. Aux USA :

Une étude de cohorte observationnelle prospective a eu lieu dans deux hôpitaux new-yorkais-presbytériens affiliés au Columbia University Irving Medical Center dans le nord de Manhattan. Les deux hôpitaux, un hôpital de référence quaternaire de 700 lits (Milstein Hospital) et un hôpital communautaire de 230 lits (Allen Hospital), comprenaient 117 et 12 lits en unité de soins intensifs (USI) avant la pandémie COVID-19 31% des patients de notre cohorte ont développé une lésion rénale aiguë sévère nécessitant une RRT pendant l'hospitalisation. Conformément aux données

émergentes de Chine (Naicker Set all ; 2020) une forte proportion de patients (87%) présentaient une protéinurie (Matthew J Cummings et al, 2020).

3.7. Atteinte diabétique :

Il est intéressant de noter que le diabète aigu a été fréquemment observé pendant le SRAS-COV-1 chez des patients sans antécédent de diabète et sans glucocorticoïdes, et était un prédicteur indépendant de la mortalité (Yang JK, et al, 2020).

Un groupe international de chercheurs de premier plan sur le diabète participant au projet COVID IAB a établi un registre mondial de patients atteints de diabète lié au COVID-19. Néanmoins, les données émergentes suggèrent de plus en plus que l'hyperglycémie «nouvelle apparition» est une constatation fréquemment observée, en particulier chez les patients admis atteints de COVID-19, qui n'avaient pas d'antécédents de dysglycémie ou de diabète dans le passé et qui ne prenaient actuellement pas de corticostéroïdes (Rubino F., ET AL, 2020).

-Les patients présentant une hyperglycémie d'apparition récente, même sans diabète franc, quelle qu'en soit la cause (dysglycémie induite par le stress / induite par le COVID-19 / préexistante), sont associés à un résultat plus faible que les individus normoglycémiques ainsi que ceux avec diabète existant et COVID-19. b. Le diabète d'apparition récente chez les patients atteints de COVID-19 est associé à des complications significativement plus élevées et à une mortalité toutes causes confondues, par rapport aux personnes atteintes de normoglycémie et de diabète préexistant.

Auteur	N	Groupe1	Groupe2	Groupe3A	Groupe3B	Résultats
Bode et al. 1	1122	671	257	NA	194	Une augmentation significative de la mortalité a été observée dans le groupe 2 et le groupe 3B par rapport au groupe 1 (28,8% vs 6,2% respectivement). De plus, une augmentation significative des décès a été rapportée dans le groupe 2 par rapport au groupe 3B (41,7% contre 14,8% respectivement; p <0,001).
Zhang et coll.2	166	84	21	26	35	Augmentation significative du risque de résultats composites (admission en USI et décès) dans le groupe 2. par rapport au groupe 1. Aucune différence significative dans les critères de jugement composites. dans les groupes 3 (A + B) par rapport au groupe 1, et entre le groupe 2 et le groupe 3 (A + B).

[1] Bode B., et al-Groupe 1: patients sans antécédent de diabète, **Normo-glycémie**

Groupe 2: **Hyper-glycémie d'apparition nouvelle sans diabète**

-Groupe 3A: **Diabète nouvellement apparu / nouvellement détecté**

-Groupe 3B: **Diabète connu**

Il existe une relation bidirectionnelle entre Covid-19 et le diabète. D'une part, le diabète est associé à un risque accru de Covid-19 sévère. D'autre part, un diabète d'apparition récente et des complications métaboliques sévères d'un diabète préexistant..(*Chee YJ, et al)*

Tableau08 : atteinte diabétique.

Autre évolution :

Ils ont constaté que la fatigue ou la faiblesse musculaire, les troubles du sommeil et l'anxiété ou la dépression étaient courants, même 6 mois après l'apparition des symptômes. Cela concorde avec les données des précédentes études de suivi à long terme sur le SRAS. Les chercheurs canadiens ont constaté que la plupart des survivants du SRAS avaient bien récupéré physiquement de leur maladie, mais 33% ont signalé une diminution significative de leur santé mentale un an plus tard. (Alison P. Galvani et al, 2020). Dans une enquête de suivi de 3 mois auprès de 538 patients atteints de COVID-19, Xiong et ses collègues ont constaté dans 20% que le déclin physique ou la fatigue, la polypnée post-activité et l'alopécie étaient plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. Le mécanisme sous-jacent des conséquences psychiatriques du COVID-19 est susceptible d'être multifactoriel et pourrait inclure les effets directs de l'infection virale, la réponse immunologique, la corticothérapie, le séjour en unité de soins intensifs, l'isolement social et la stigmatisation. (Rogers JP et al, 2020).

Taux de létalité :

Le risque de mortalité due à l'infection au coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) est un facteur critique dans la charge de morbidité de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). La quantification de ce risque peut nous éclairer de manière importante sur les répercussions de la pandémie sur le plan socioéconomique et sur celui de la santé, et aider à cerner les sous-populations les plus sujettes à développer des symptômes graves. Le risque de mortalité des suites d'une infection diagnostiquée, aussi appelé taux de létalité, correspond à la proportion des personnes ayant reçu le diagnostic d'une maladie qui meurent de celle-ci, pour une période donnée (Elaheh Abdollahi et al, 2020).

Le taux de létalité ajusté de la COVID-19 est vraisemblablement inférieur à 2 % au Canada. Aux États-Unis, les estimations sont plus élevées, mais le taux ajusté reste sous la barre des 2 %. Si le taux de cas confirmés était connu, nous pourrions mieux évaluer la virulence du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 et la charge associée**. (**Bendavid E,et al, 2020).

Les estimations du taux de létalité de la COVID-19 varient, selon les régions et le stade de l'épidémie, entre 0,4 % en Chine (Wang Xet al, 2020).Et 31,4 % dans le nord-ouest de l'Italie (Mizumoto Ket al, 2020*)*. Les données individuelles ont généré un taux ajusté de 3,6 % pour la province du Hubei, en Chine continentale (Verity Ret al, 2020**).** Sur le bateau de croisière Diamond Princess, le taux de létalité pour l'ensemble des passagers a été estimé à 2,6 % mais était beaucoup plus haut chez les 70 ans et plus (Russell TW et al, 2020).

Conclusion :

En termes de caractérisation des séquelles à long terme de l'infection par le SRAS-CoV-2, ils peuvent introduire une ambiguïté supplémentaire concernant les résultats spécifiques associés à ce virus particulier par rapport aux infections virales plus largement.

Partie Pratique

Partie pratique :

Problématique : le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 a introduit un large éventail de problèmes de santé dans le monde. En plus d'une présentation aiguë complexe qui peut affecter plusieurs systèmes d'organes, de plus en plus de preuves indiquent que les séquelles à long terme sont courantes et percutantes. Notre étude permet de savoir l'intensité de ses séquelles dans la région de La wilaya de Médéa.

Cadre d'étude : dans La wilaya de Médéa au niveau de l'hôpital Mohamed Boudiaf entre le mois de Mars et Décembre 2020. Cette étude a été faite dans le service de prévention. Sur un échantillon de 428 patients les données des malades étaient recueilles au niveau des archives des différents services de COVID-19.

Matériel et Méthode :

1. **Type d'étude** : Il s'agit d'une étude quantitative observationnelle transversale, par questionnaire. Nous avons recueillis les informations pour chaque patient par remplissage d'un questionnaire qu'on a déjà préparé et qui contient les caractéristiques générales.

2. Les Sujets Ciblés : la population de la wilaya de Médéa qui a été : soit hospitalise dans l'hôpital de Mohamed Boudiaf soit en confinement à domicile.

-**inclusion** : Nous avons inclus de façon rétrospective tous les patients âgés de 8 ans jusqu' a 88ans avec et sans co-morbidités on a voulu que notre étude soit ample est qu'elle peut toucher toutes les tranches et catégories de la population ; hospitalisé et a domicile. Ces patients ont tous bénéficié d'une recherche du SARS-cov-2 par un prélèvement naso-pharyngé les patients sont diagnostiqués par la méthode de la PCR et ont été positifs.

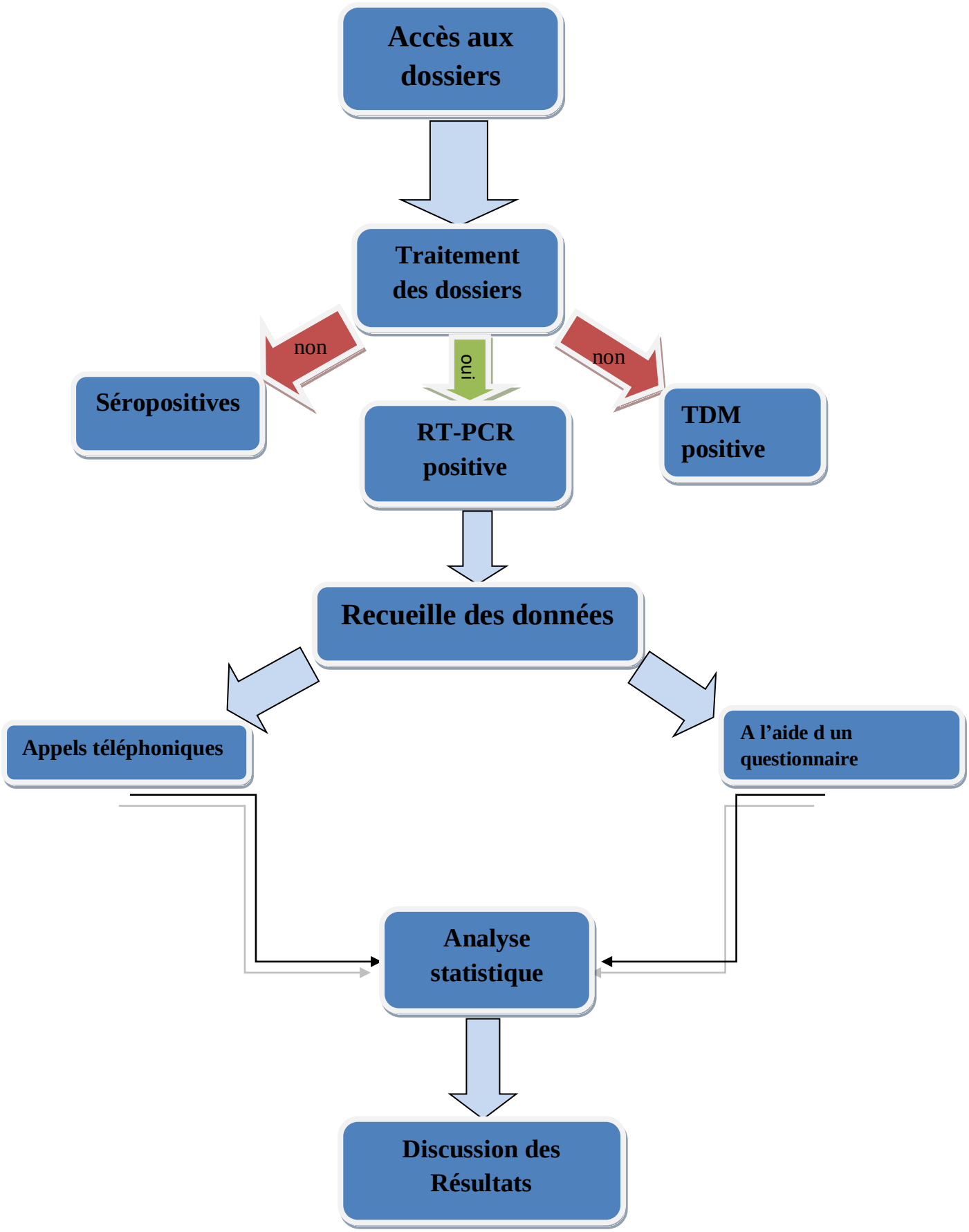
-Elaboration du questionnaire :

Le questionnaire contient deux annexes ; la première page permet de définir l'échantillon qui contient les informations suivantes : les données d'état civil; la date de début des symptômes et leurs détails : toux, dyspnée, céphalée, asthénie, odynophagie, sensation fébrile, myalgies. ;les ante cédants du malade ;date d hospitalisation ;date de prélèvement du PCR .Aussi ; les paramètres vitaux mesurés à l'entrée : pression artérielle, fréquence cardiaque, température, fréquence respiratoire et oxymétrie .SI non pour ;Les résultats des examens biologiques réalisés : Bilan rénal ;Bilan hépatique ;CRP D-dimère ;Prothrombine ;

Hémoglobine ; Globule blancs ; Glycémie. Aussi pour Les traitements en cours : Antibiothérapie ; hydroxychloroquine, Anticoagulant ; Anti-inflammatoire ; Corticothérapie, Oxygénothérapie ; Complément alimentaire. Et enfin pour l'évolution possible après la guérison : atteintes respiratoires ; atteintes cardiaque atteintes rénales ; diabète, Autre atteinte possible (asthénie ; anosmie ; dyspnée ; Céphale ….etc.)

4. Recueil des données : Les données ont été recueillies pour la période du mois de Mars 2020 au mois decembre2020. Les données suivantes ont été recueillies via le dossier médical.et a fin de compléter les informations non mentionnées dans les dossiers, nous avons eu recours aux appels téléphoniques des patient et/ou de son médecin traitant.

5. Analyse Statistique : Le logiciel Excel2007 a été utilisé pour les analyses statistiques. Les valeurs quantitatives sont exprimées par des moyennes, Les valeurs qualitatives sont exprimées en pourcentage aussi des histogrammes avec leur description.


Accès aux dossiers
Traitement des dossiers
non
oui
non
Séropositives
RT-PCR positive
TDM positive
Recueille des données
Appels téléphoniques
A l'aide d un questionnaire
Analyse statistique
Discussion des Résultats

Résultats :

-Caractéristique de notre échantillon :

Il s'agit de la population de la wilaya de Médéa qui a été ; soit admise à l'hôpital Mohamed Boudiaf ou bien ayant été suggérée d'un confinement à domicile, néanmoins diagnostiquée par RT-PCR, de ce fait, l'effectif de notre échantillon compte 428 patients.

1. **Répartition de l'échantillon selon l'âge** :

Nous avons défini l'âge de notre échantillon par un histogramme sous forme de pourcentage. Le pourcentage le plus fréquenté était de 10% pour les deux tranches d'âge 55-59ans et 60-64ans, puis avec un pourcentage de 9.5% pour celle de 45-49ans.

Aussi non pour d 35 ans on éliminant les trois tranches optimales c'était environ 8%.

Si non pour plus de 69ans il existe une diminution du pourcentage jusqu'au 0.7%.

Même remarque pour 90-94ans.

D'un autre coté de 35 jusqu'à 5 ans pour un pourcentage de 0.2% pour les tranches de 5ans jusqu'au 19ans.

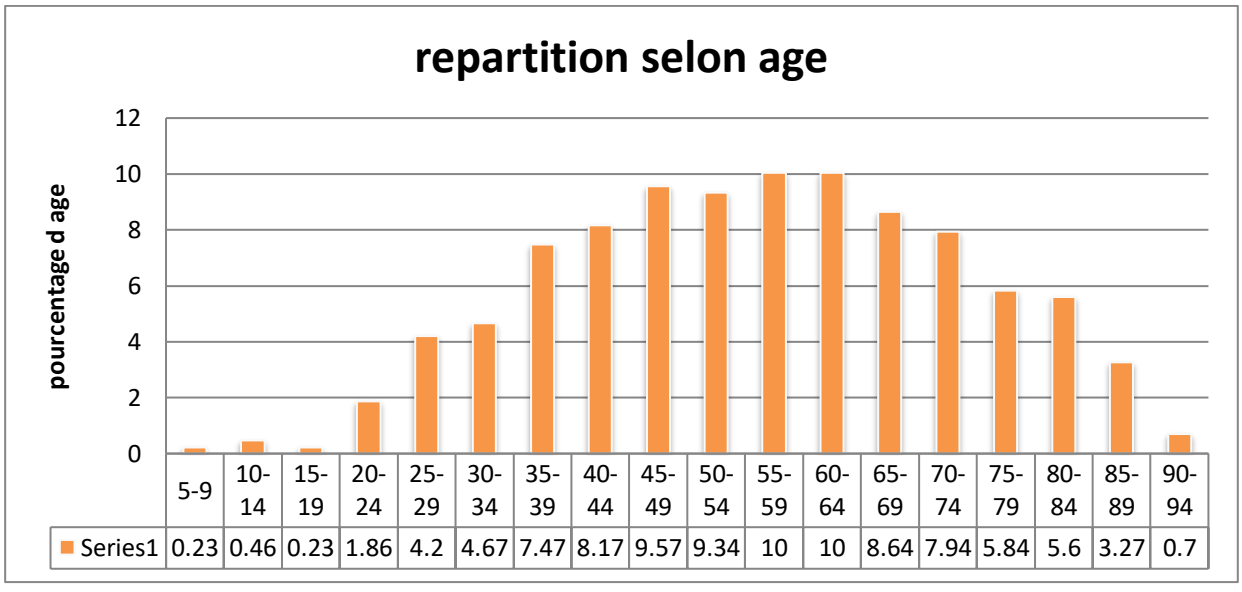


Figure1 : répartition d échantillon selon l'âge.

2. **Répartition de l'échantillon selon le sexe** :

Le résultat obtenu représente les patients qui ont été confirmés positifs au COVID-19 par la PCR suivant les deux sexes hommes/femme. On observe un pourcentage de 51.16% chez les hommes et 48.83 chez les femmes.

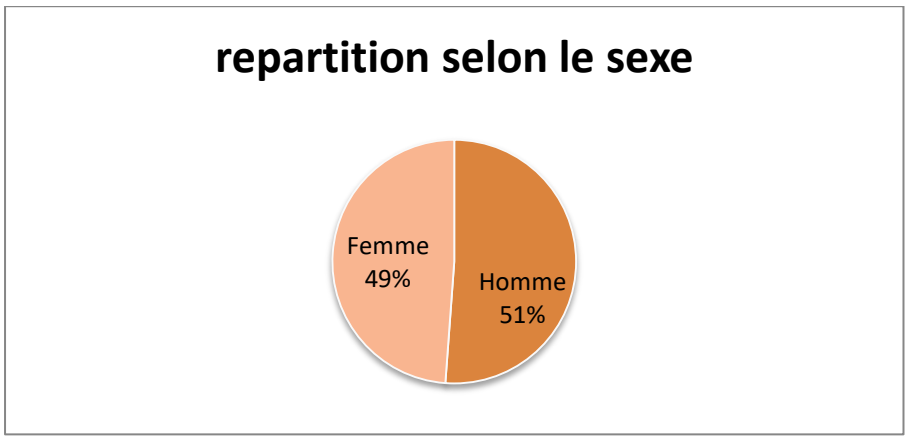


Figure 02: Le pourcentage des deux sexes (femmes/hommes) confirmés au COVID-19 positifs.

3. **Chronologie de la maladie** :

Le résultat obtenu représente le pourcentage des patients confirmés positifs au COVID-19 au fils du temps (par mois).Alors de mars jusqu'à avril on remarque une baisse jusqu'à 1.18% puis on observe une augmentation progressive au mois de juillet jusqu'à 14.51% suivie d'une chute de 6% au mois de septembre. On note un pic au mois de novembre a 19.43% et en fin une baisse jusqu'à 10.53% au mois de décembre.

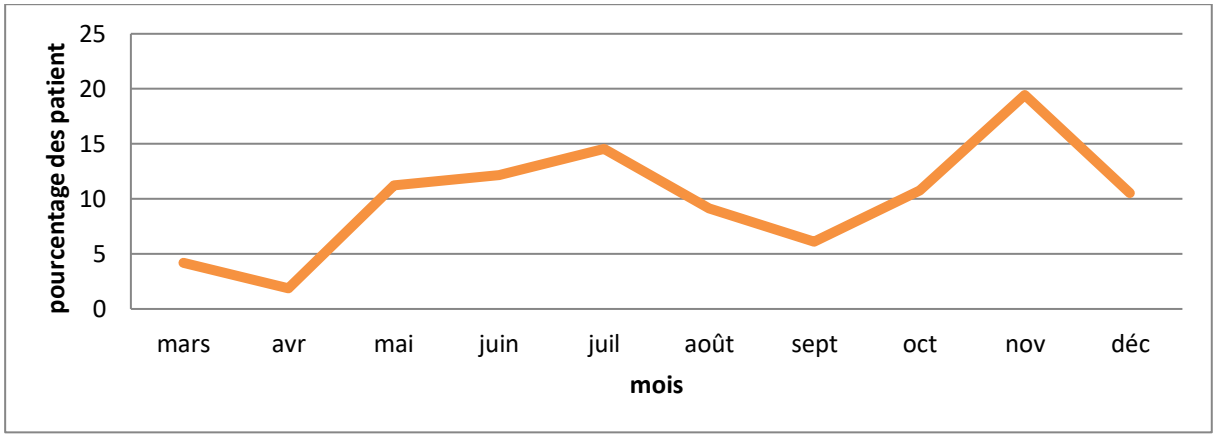


Figure03: Le pourcentage des patients confirmés au COVID-19 en fonction du temps par mois.

4. **Répartition de l'échantillon selon la profession :**

Les Résultats obtenus représentent le pourcentage des malades qui ont été confirmés positifs au COVID-19 selon leur profession. La profession inconnue représente 36.2% des cas ; 20.09 % concernant les femmes au foyer ; 19.85% des cas sans profession ; chez les employé 4.67% ; 1.86% chez les commerçant ; 1.16% chez les professions libres et 0.93% dans le cas des cadres supérieur**.**

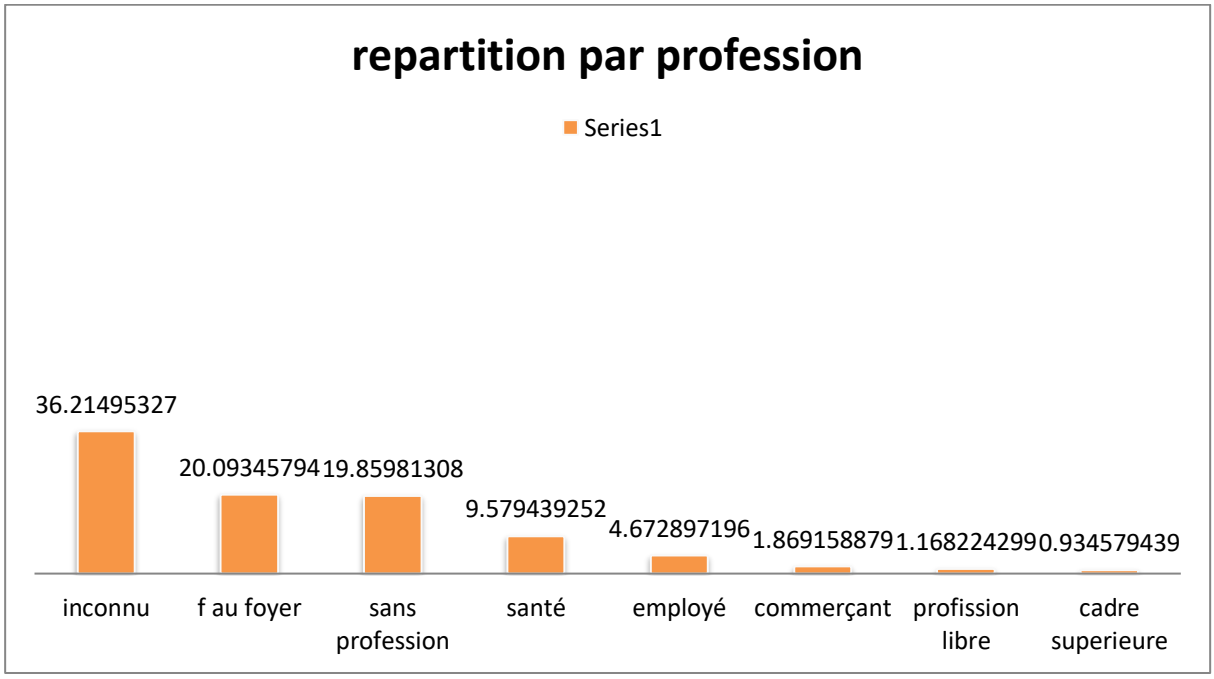


Figure04 : pourcentage des patients confirmés positifs au COVID-19 selon leur profession.

4. **Répartition par adresse du patient** :

Les Résultats obtenus représentent le pourcentage des malades qui ont été confirmés positifs au COVID-19 selon la région. On observe dans cet histogramme que le pourcentage le plus élevé a été marqué à Médéa ville de 74.76%, 4.20 % à ouzera ; 2.57% à benchicao ; 2.33% à berrouaghia ; 2.10 à Draa essmar et 1.86 à oumaria.

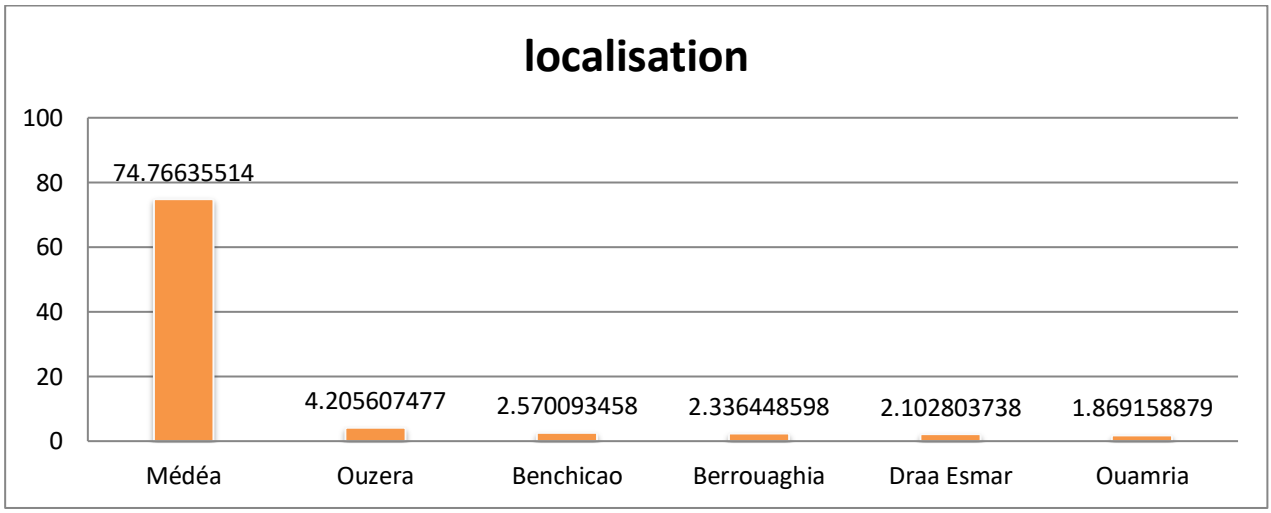


Figure05 : pourcentage des patients confirmés positifs au COVID-19 en fonction de leur localisation.

5. **Répartition par diagnostique radiologique :**

Les résultats obtenus des cas confirmés positifs au COVID-19 selon la TDM thoracique. Dans ce secteur on observe 82.24 % des cas qui ont bénéficié de la TDM a l'encontre de 14.45% des cas qui ne l'ont pas faite.

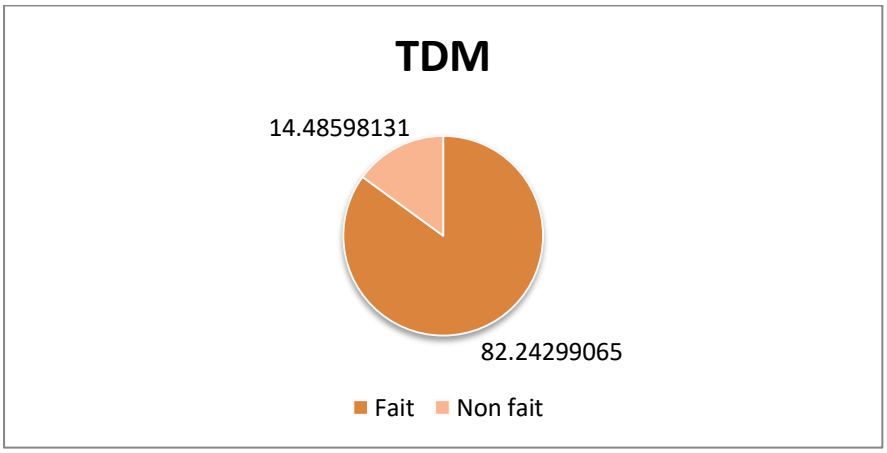


Figure06 : pourcentage des patients qui ont été confirmés positifs au COVID-19 en fonction de la TDM thoracique.

6. Répartition selon le traitement attribué :

Les résultats obtenus des cas confirmés positifs au COVID-19 selon la prise des différents médicaments .62.38% des cas ont pris l'HCQ ; 95.14% ont pris des ATB ; 90.04 ont pris l'AC ; 21.98% ont pris les corticoïdes; 12.8% ont pris les anti-inflammatoires; 66.64% ont leur a administré l'oxygénothérapie et 93.8 % des patients qui ont pris les compléments alimentaires.

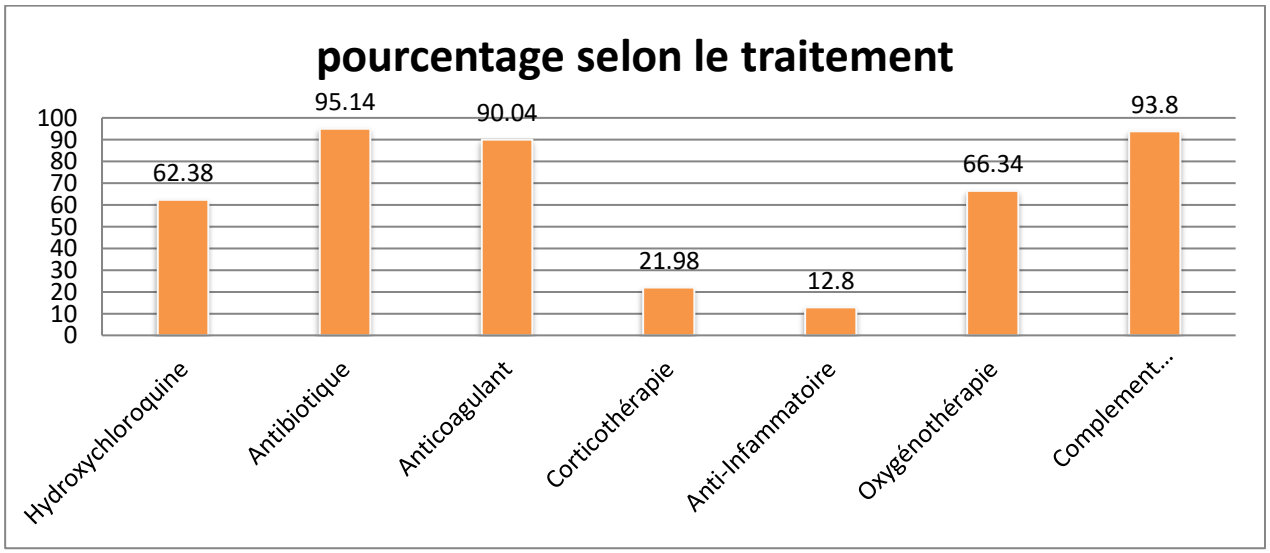


Figure07 : pourcentage des patients confirmés positifs au COVID-19 en fonction des médicaments administrés.

7. **Répartition selon les antécédents des patients** :

Les résultats obtenus des cas confirmés positifs au COVID-19 selon les antécédents dans les deux sexes femme et homme.

ATCD HTA on observe 42.58% chez les femmes et 40.63 chez les hommes.

ATCD Diabète on observe 23.44% chez les femmes et 33.33 % chez les hommes.

ATCD Cardiaques on observe 7.17. % chez les femmes et 14.15% chez les hommes.

ATCD Rénaux on observe 6.2% chez les femmes et 3.19% chez les hommes.

ATCD Respiratoires on observe 6.69% chez les femmes et 5.02 chez les hommes.

Autres ATCD on observe 15.78% chez les femmes et 0.91 chez les hommes.

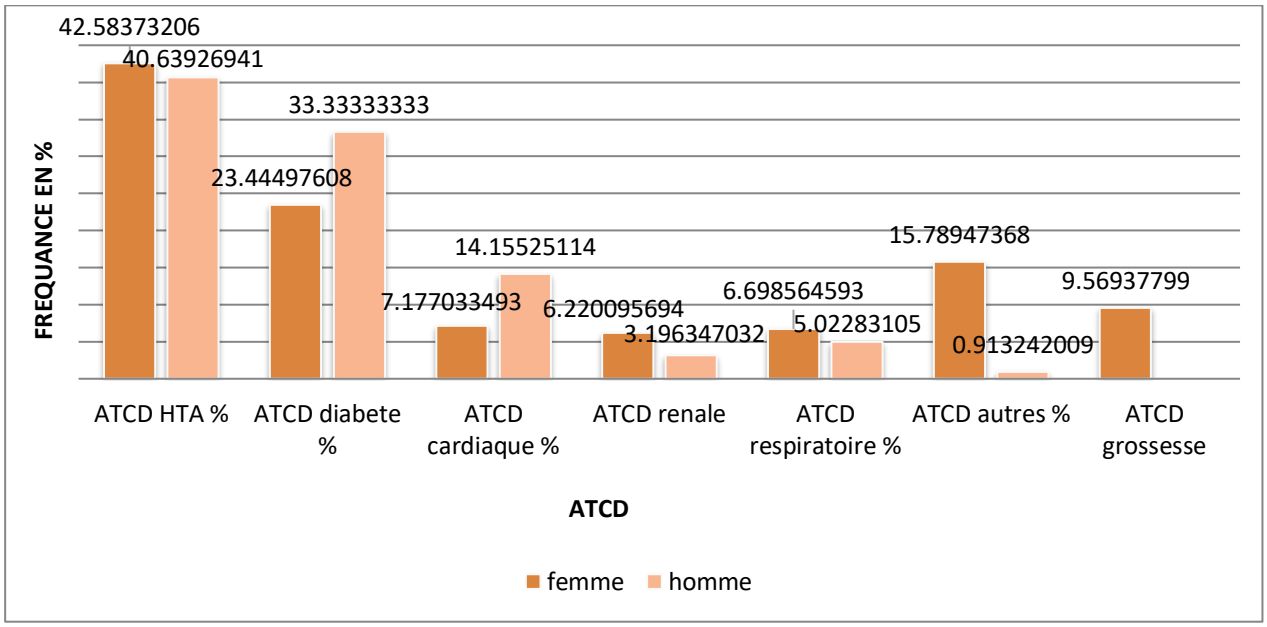


Figure08 : pourcentage des patients confirmés positifs au COVID-19 en fonction des antécédents chez les deux sexes (homme ; femme).

8. **Répartition selon les signes cliniques** :

Une répartition pour notre population d'étude des 428patients par rapport a la sémiologie, on observe que les deux symptômes les plus communs entre les patients était la toux et la fièvre avec un pourcentage de 68% j en second lieu était l'asthénie et la douleur soit musculaire ou abdominale avec un pourcentage a peut prés de 30% les autres symptômes avec un pourcentage de 21% (parosemie ; courbature ; anorexie …etc.) et 9.3% pour les vomissements et 7% pour la dyspnée.

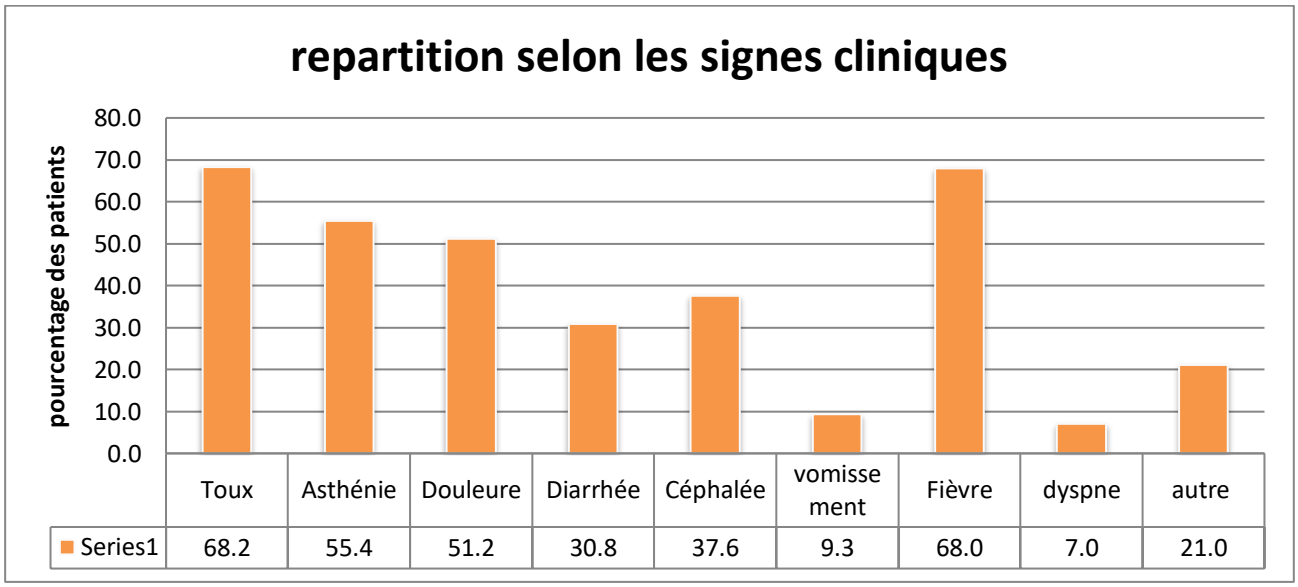


Figure09 : répartition selon les signes cliniques.

9. **Répartition par paramètres biologiques** :

Notre échantillon est reparti selon les bilans réalisés chez les patients, si le bilan est normal on considère le malade comme négatif et s'il est anormal comme positif, les résultats sont exprimés par pourcentage positifs/négatifs.

Pour la CRP on a un pourcentage de 78% positive et 21% négative. et pour le prothrombine le TP le pourcentage est de 93% anormal et 6% pour le normal.

Et pour le D-Dimère on a un pourcentage de 65% normal et 34% anormal.

Pour les hémoglobines on a un pourcentage de 90% pour le normal et 10% de l'échantillon avec une hémoglobine anormale si non pour les globules blancs on a un pourcentage de 70% pour le bilan normal et 38% anormal.

La glycémie était a 67% normal et 32% anormale.

Pour le bilan rénal on a 82% normal et 17% avec un bilan anormal.

Et enfin pour le bilan hépatique on a 72% avec un bilan normal et 27% anormal.

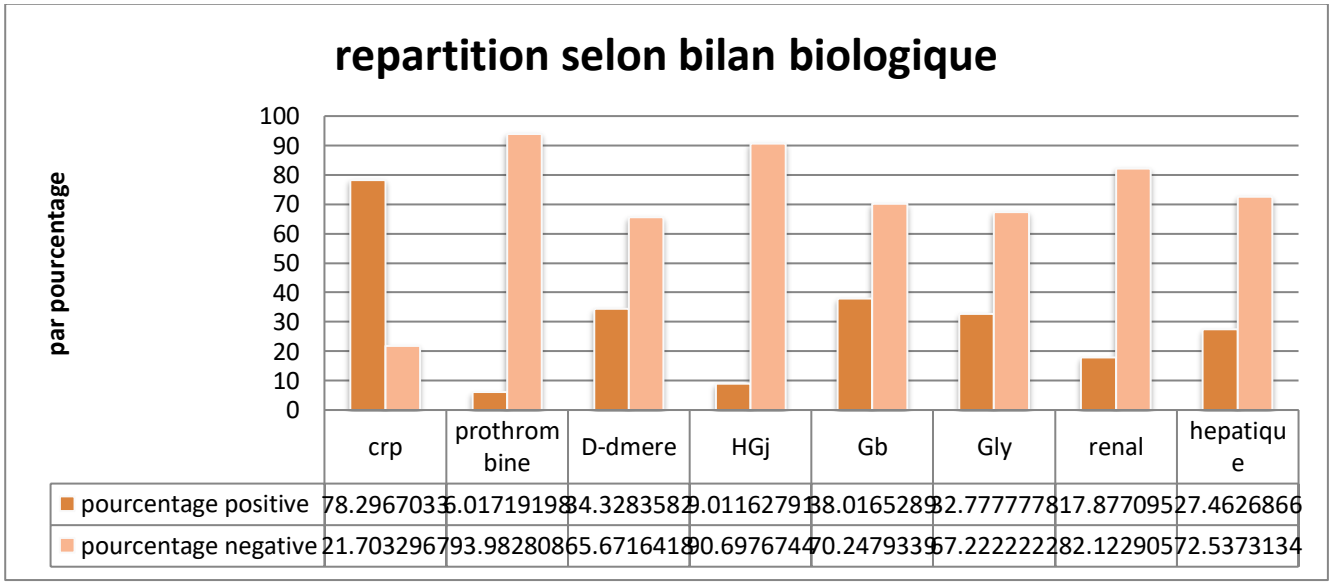


Figure10 : répartition de l'échantillon selon les paramètres biologiques.

10. **Répartition par nombre de complication :**

La répartition de l'échantillon étudié qui est de 428 patients suivant le nombre de complication (séquelles) que la personne a pu développer .on observe que 189 ont développé au minimum une seule atteinte avec le pourcentage le plus fréquent de 44.15%. Celui de 2 atteintes est estimé a 8.64% et enfin de 3 atteintes est le moins fréquent avec 0.93%.

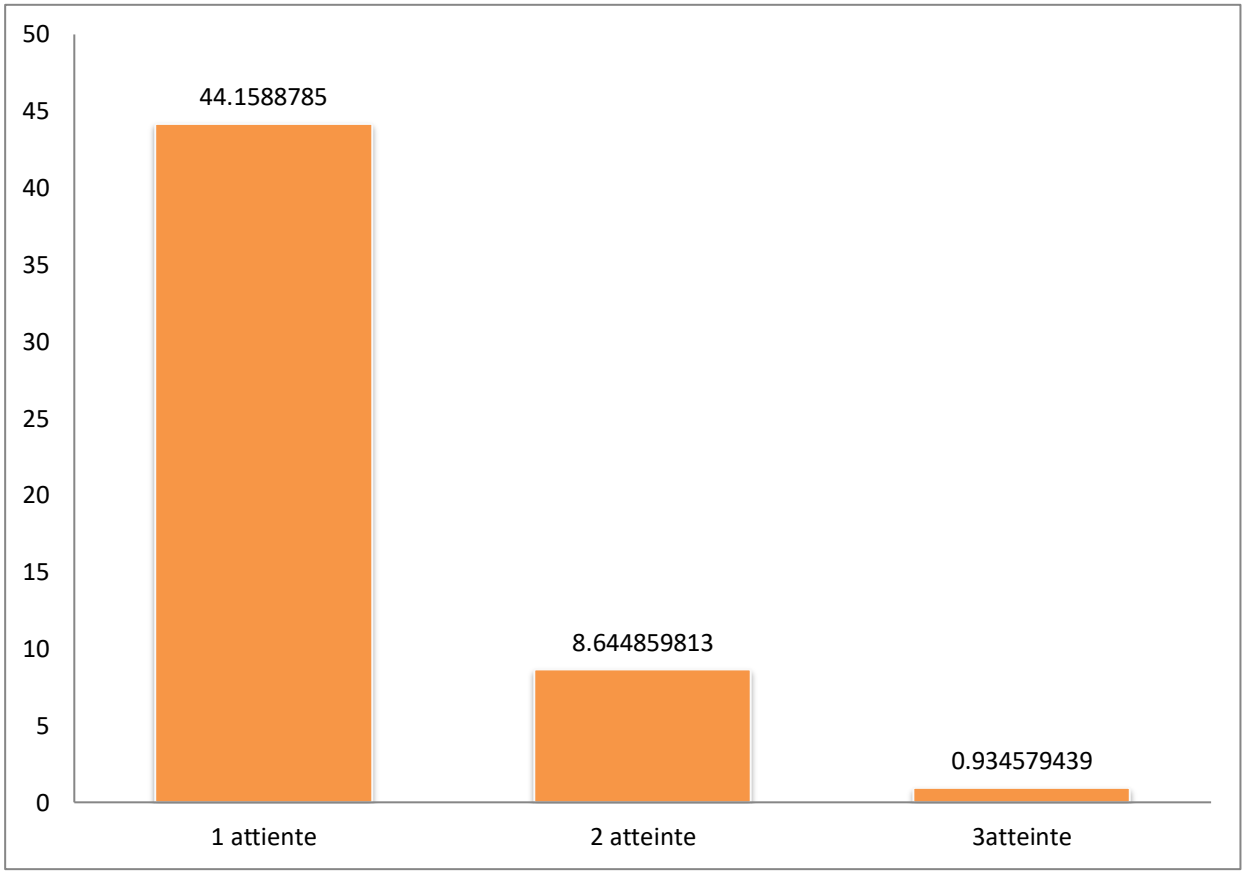


Figure11: évolution possible des séquelles post-COVID-19 pour chaque patient.

11. **Répartition par type d'atteinte évolutive :**

Sur un échantillon de 428 patients pour chaque évolution possible on élimine les cas qui ont des antécédents similaires a l'évolution par exemple dans l'évolution respiratoire on a éliminé tout les cas qui avaient des maladies respiratoires comme antécédents. Le pourcentage de l'atteinte respiratoire est l'évolution la plus fréquente elle touche a peu prés 15.12% des patients, .puis vient le pourcentage des autres évolutions avec 11.63% et en 3eme position était classé les décès avec a peut prés 7.47% des patients. L'atteinte cardiaque touche 6.98% le diabète 6.71% et enfin l'atteinte rénale qui est peut fréquente avec un pourcentage 2.75%.

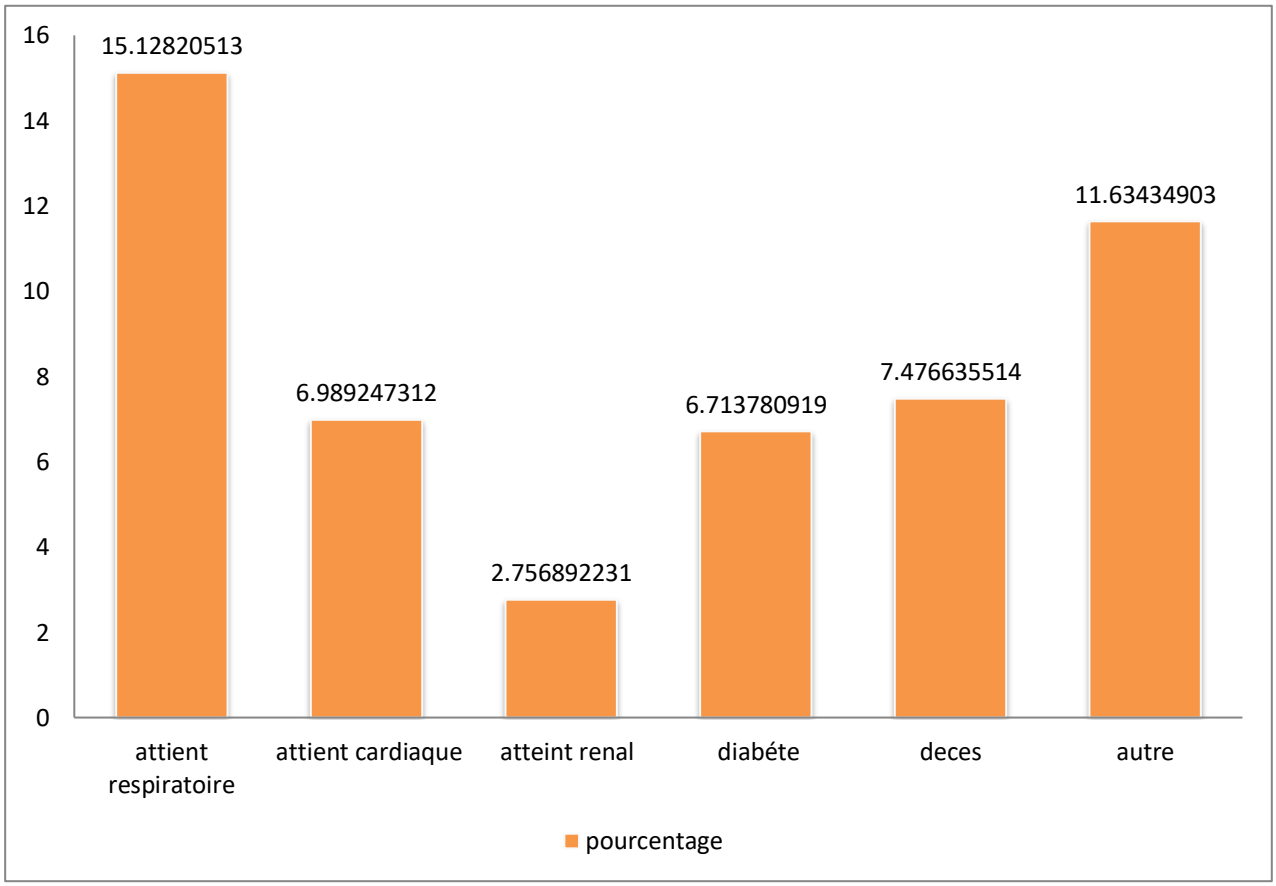
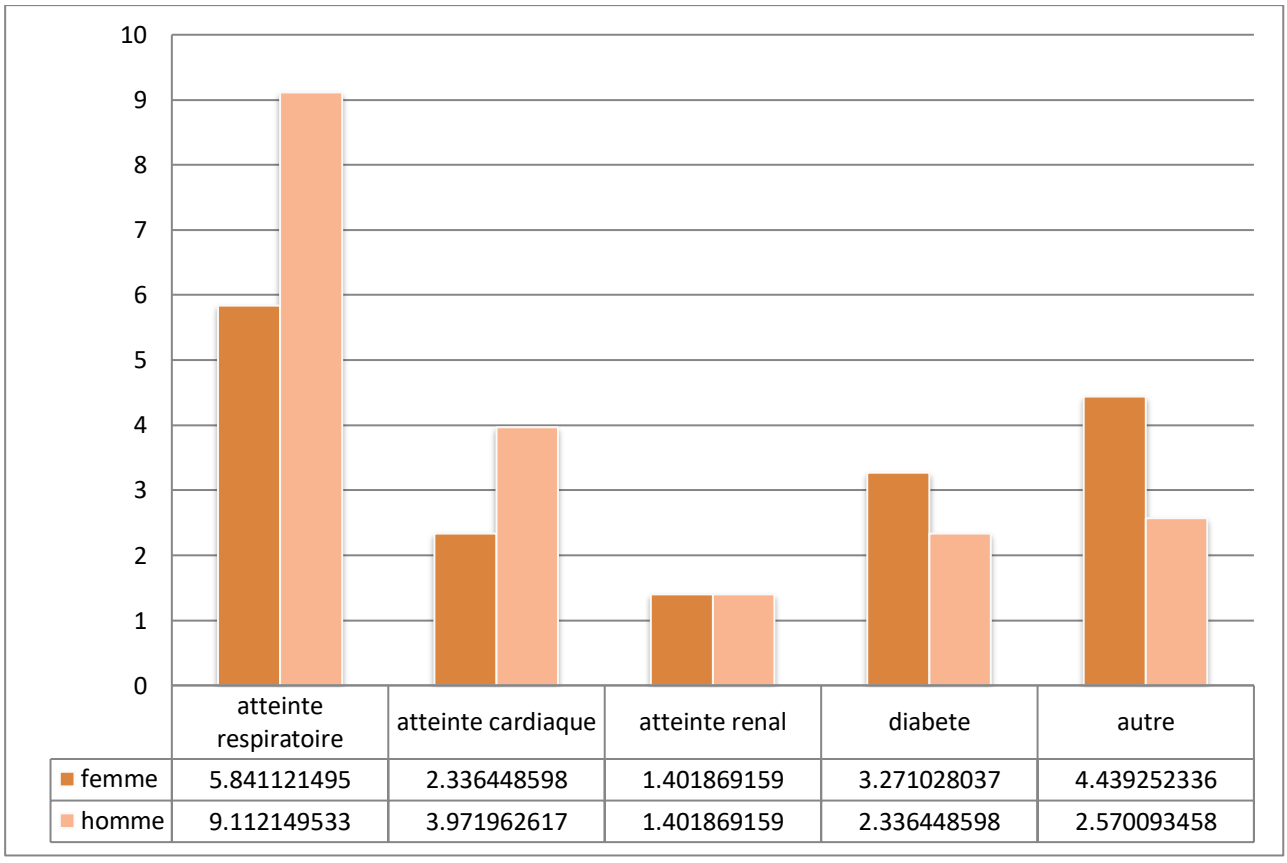


Figure 12: répartition des évolutions possibles après une contamination par le sars-cov2.

-Répartition selon les caractéristiques de la population qui a développé des atteintes :

13. Répartition selon le sexe par rapport type d'évolution :

Dans cette répartition selon le sexe seuls les cas qui ont développé des atteintes c'est-à-dire les 189 cas ont été étudiés .Nos résultats montrent que pour l'atteinte rénale on constate une différence entre les femmes a 5.8% et les hommes a 9.11% hors pour l'atteinte cardiaque, les hommes sont avec un pourcentage de 4% et les femmes 2%. Pour l'atteinte diabétique 3.27 pour les femmes et 2.33% pour les hommes, pour l'atteinte rénale pas de différence significative, et enfin pour les autres atteintes possibles de 4.43% pour les femmes et 2.5% pour les hommes.



	atteinte respiratoire	atteinte cardiaque	atteinte renal	diabete	autre
femme	5.841121495	2.336448598	1.401869159	3.271028037	4.439252336
homme	9.112149533	3.971962617	1.401869159	2.336448598	2.570093458

Figure13 : répartition de la population qui a subi le post-COVID selon le sexe.

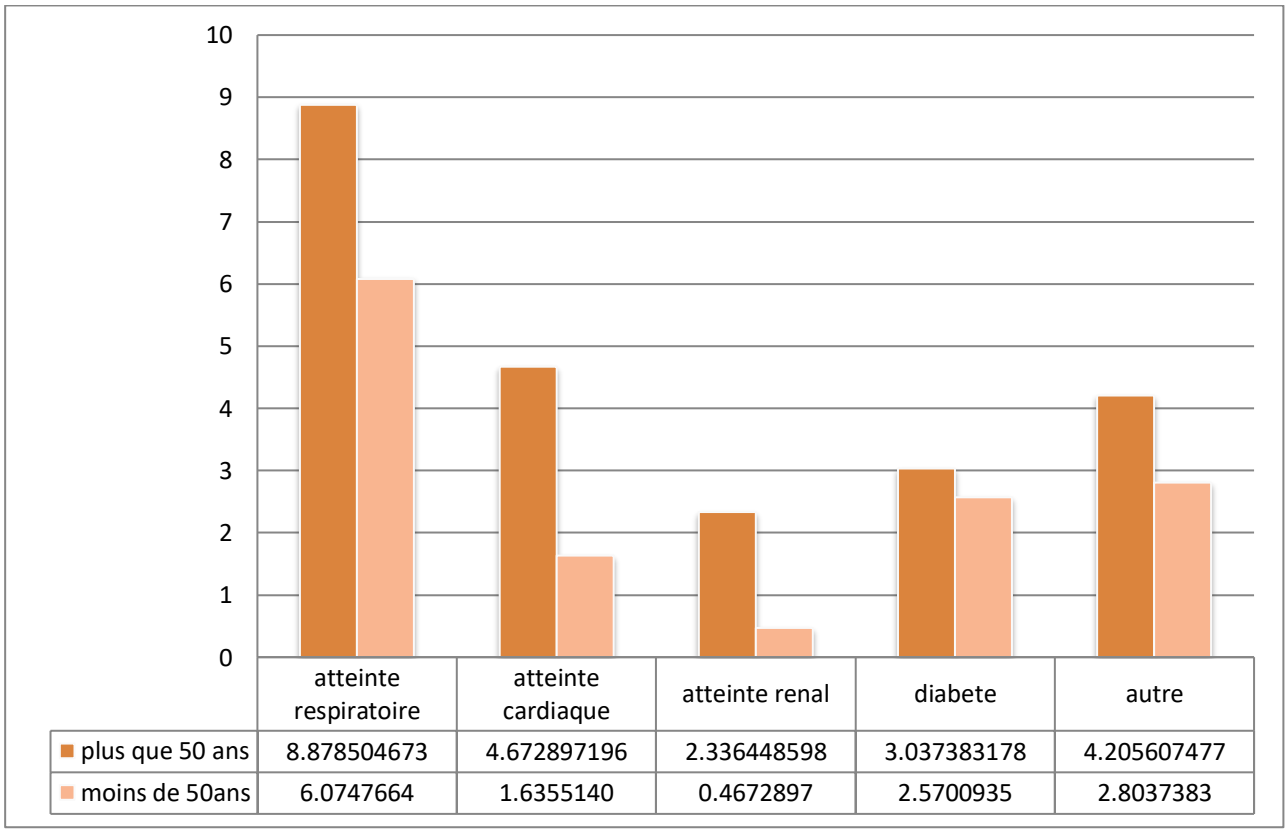
-

14. selon l âge :

La répartition pour la population qui a développé des atteintes c'est-à-dire les 189 cas, on mettant 50ans comme âge de séparation entre deux tranches .pour la comparaison. Nos résultats montrent que l'atteinte respiratoire est à peu prés de 9% pour la tranche plus âgée de 50ans et de 6% pour les autres.

Concernant l'atteinte cardiaque elle est de 4.67% pour la population plus de 50ans et de 1.6% pour moins de 50ans.

Pour l'atteinte rénale on note 2.33% pour la population de plus de 50ans et elle négligeable pour l'autre tranche. Pour l'atteinte diabétique elle est de 3% pour la tranche plus âgée de 50ans et de 2.5% pour les moins de 50ans, et enfin pour les autres atteintes elle est de 4.2% pour les plus de 50ans et de 2.8% pour les moins de 50ans.



	atteinte respiratoire	atteinte cardiaque	atteinte renal	diabete	autre
plus que 50 ans	8.878504673	4.672897196	2.336448598	3.037383178	4.205607477
moins de 50ans	6.0747664	1.6355140	0.4672897	2.5700935	2.8037383

Figure14 : répartition de la population qui a subi le post-COVID selon l'âge.

15. Répartition selon l'association entre deux évolutions post-COVID simultanément: Une répartition des patients de l'échantillon des 428 qui sont classés selon le développement de 2 évolutions possibles au même temps par pourcentage. L'association la plus fréquente était celle des évolutions respiratoire/diabète avec un pourcentage de 4.67%. Puis l association des évolutions respiratoire/cardiaque avec un pourcentage de 4.27% ; en 3éme position celle des évolutions cardiaque /diabète avec 0.74% ; en 4éme celle des évolutions cardiaque/rénale notant que c'est l'association la moins fréquente dans cette étude avec un pourcentage de 0.56%. Ainsi que pour l'association des évolutions rénale/diabète avec un pourcentage de 0.53% ; et enfin pour la combinaison respiratoire/rénale en dernier rang avec un pourcentage de 0.35%.

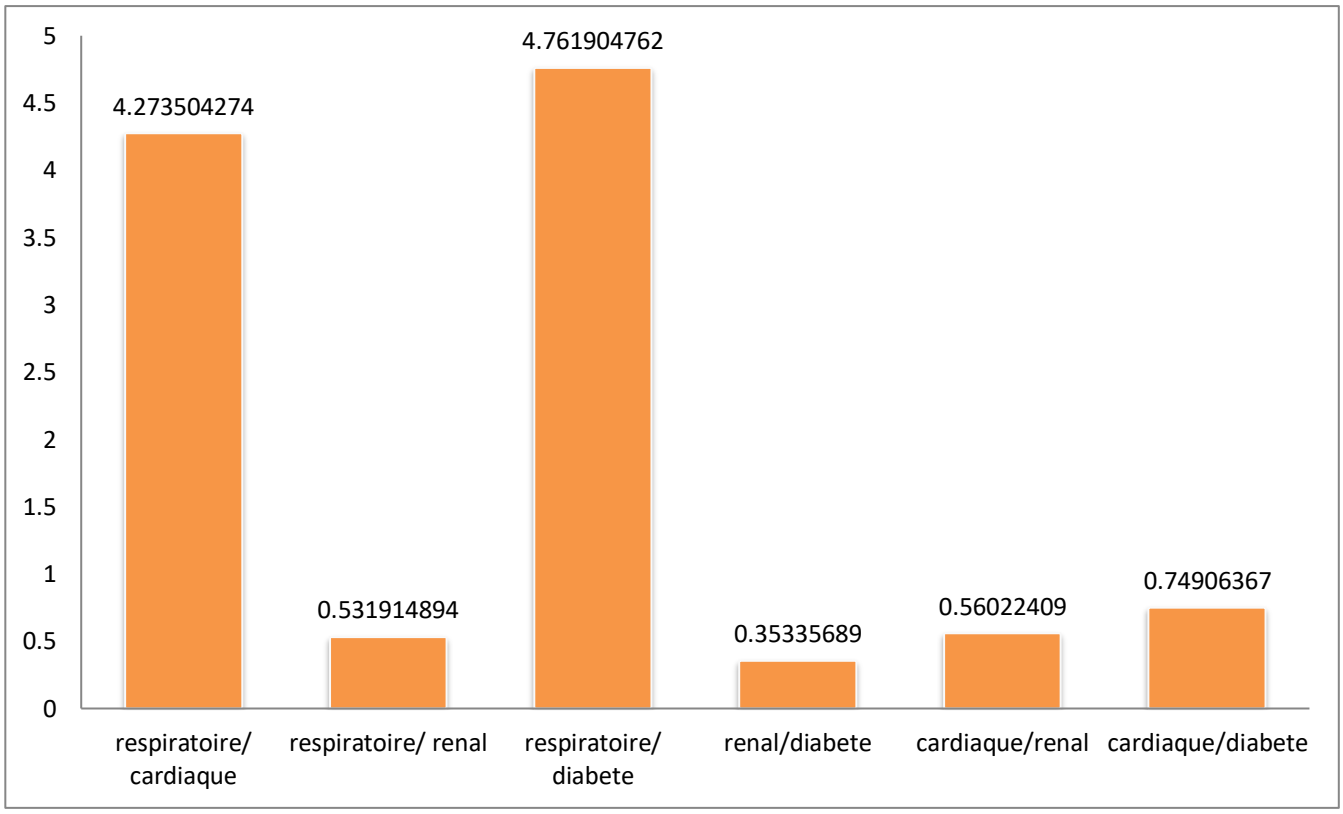


Figure15 : répartition selon l'association entre deux évolutions post-COVID simultanément.

16. **Répartition des patients hypertendus et séquelles COVID-19 :**

L'échantillon contient 178 patients ; c'est le nombre de personnes qui ont l'HTA comme antécédent. La complication la plus fréquente était celle de l'évolution respiratoire ; avec un taux de 10.76%, ensuite le diabète avec un pourcentage de 5.61%, puis on note une complication cardiaque avec un pourcentage de 5.61%, et enfin une atteinte rénale la moins fréquente avec un pourcentage de 0.56%.

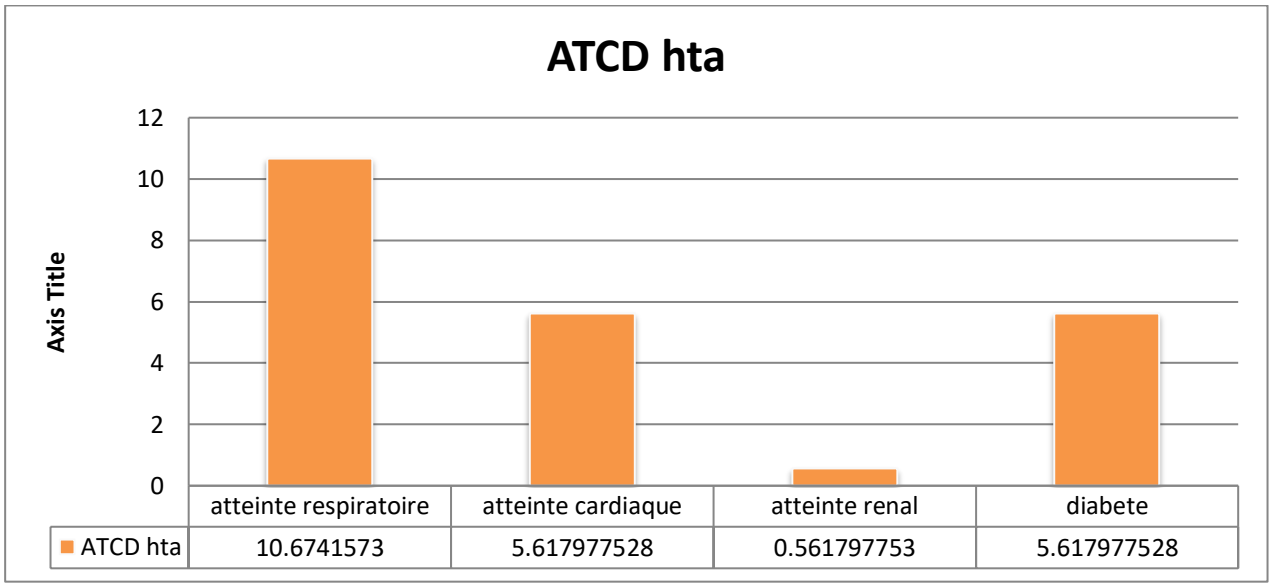


Figure16 : répartition des patients hypertendus et séquelles COVID-19.

17. Répartition des patients diabétiques et séquelles COVID-19 :

122 patients était l'effectif total de cet échantillon qui représente le nombre de personnes qui ont le diabète comme antécédent dans notre échantillon total. La complication la plus fréquente était celle de la perturbation diabétique avec un pourcentage de 11.47%, ensuite l'évolution rénale avec un pourcentage de9.01%, après l'atteinte cardiaque avec un pourcentage de 4.09%, et enfin l'atteinte respiratoire qui était la moins fréquente avec un taux de 4.09%.

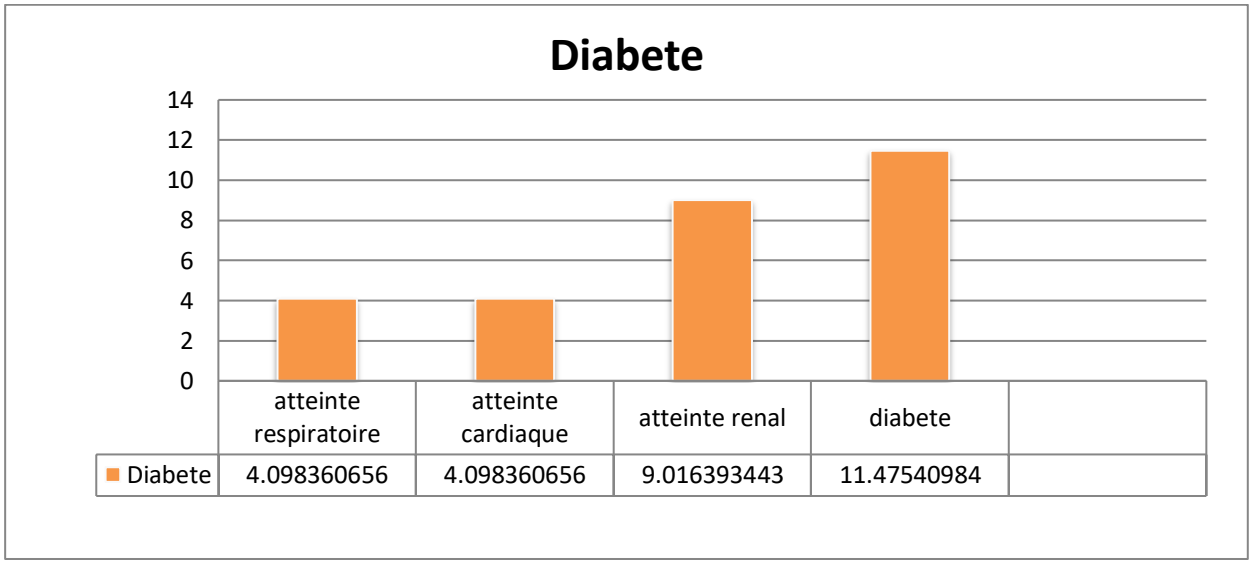


Figure17 : répartition des patients diabétiques et séquelles COVID-19.

18. Répartition des patients avec cardiopathies et séquelles COVID-19 :

Cette répartition est faite par pourcentage des patients avec cardiopathies qui ont présenté des séquelles post COVID, l'échantillon contient 46 patients de l'effectif total ; qui est en outre le nombre de personnes qui ont comme antécédent une cardiopathie sous-jacente.

La complication la plus fréquente était celle de l'évolution cardiaque avec un pourcentage de 4.34%, ensuite l'évolution respiratoire et rénale avec un pourcentage de 2.17% tandis que pour l'évolution diabétique on a trouvé 0 cas.

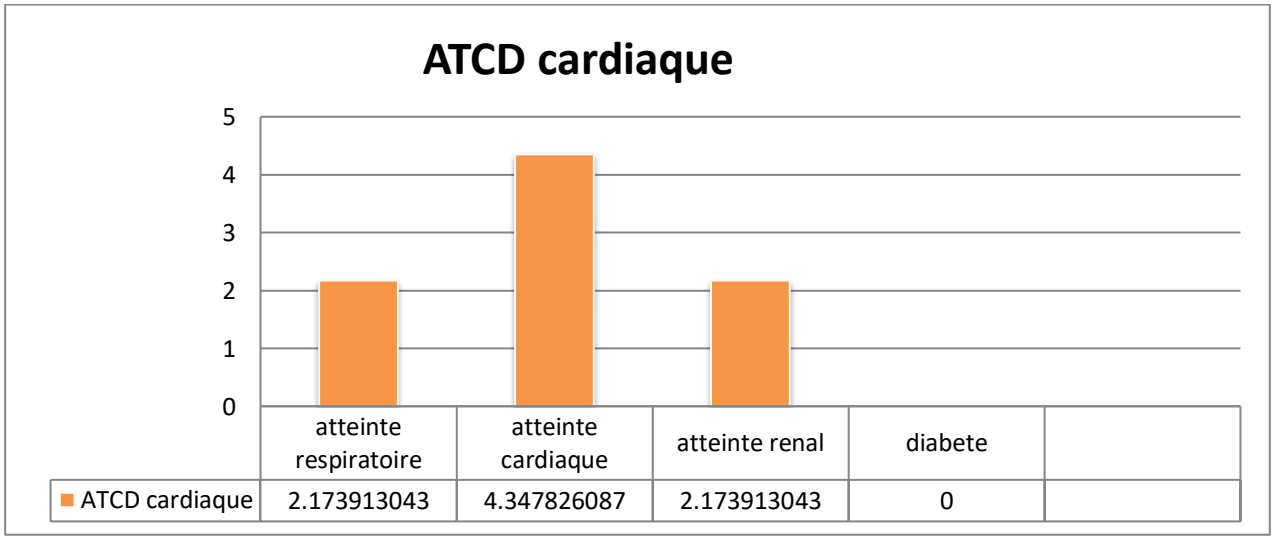


Figure18 : répartition des patients avec cardiopathies et séquelles COVID-19.

19. Répartition des patients avec des antécédents rénaux et séquelles COVID-19 :

Une répartition selon le taux des patients qui ont des antécédents rénaux et qui ont présenté des séquelles post COVID. 20 cas avaient déjà des maladies rénales avant la COVID. Une seule évolution a été notée, celle de l'évolution rénale avec un pourcentage de 5%, pour les autres atteintes rien n'a été noté.

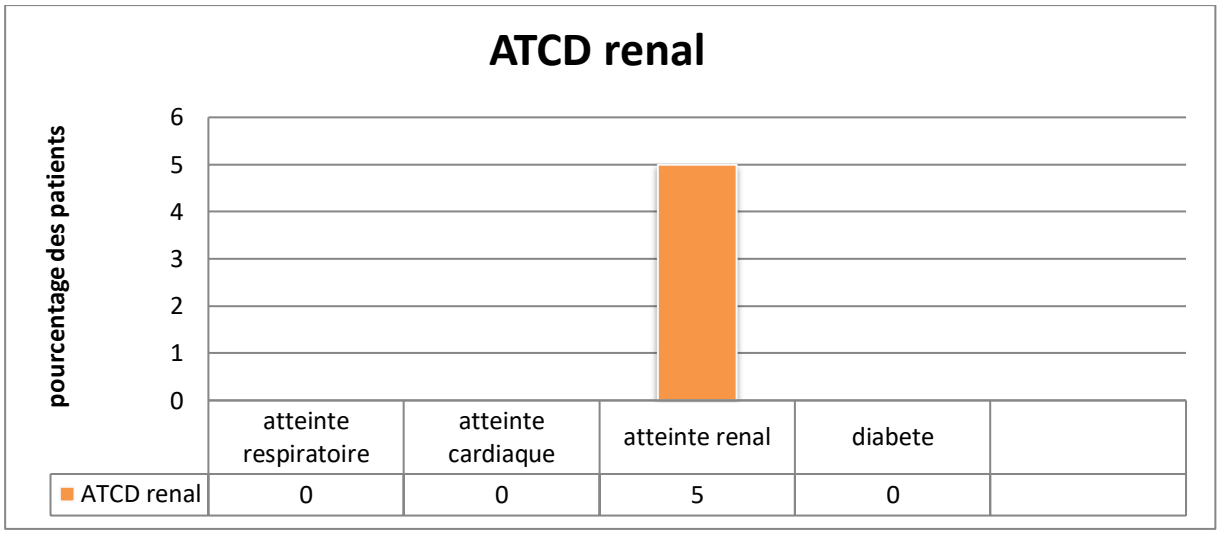


Figure19 : répartition des patients avec des antécédents rénaux et séquelles COVID-19.

20. **Répartition des patients avec des antécédents respiratoires et séquelles COVID-19 :** Une répartition selon le pourcentage des patients avec des antécédents respiratoires qui ont vécu des séquelles post COVID. Une seule notée, celle de l'évolution respiratoire avec un pourcentage de 0.76%.

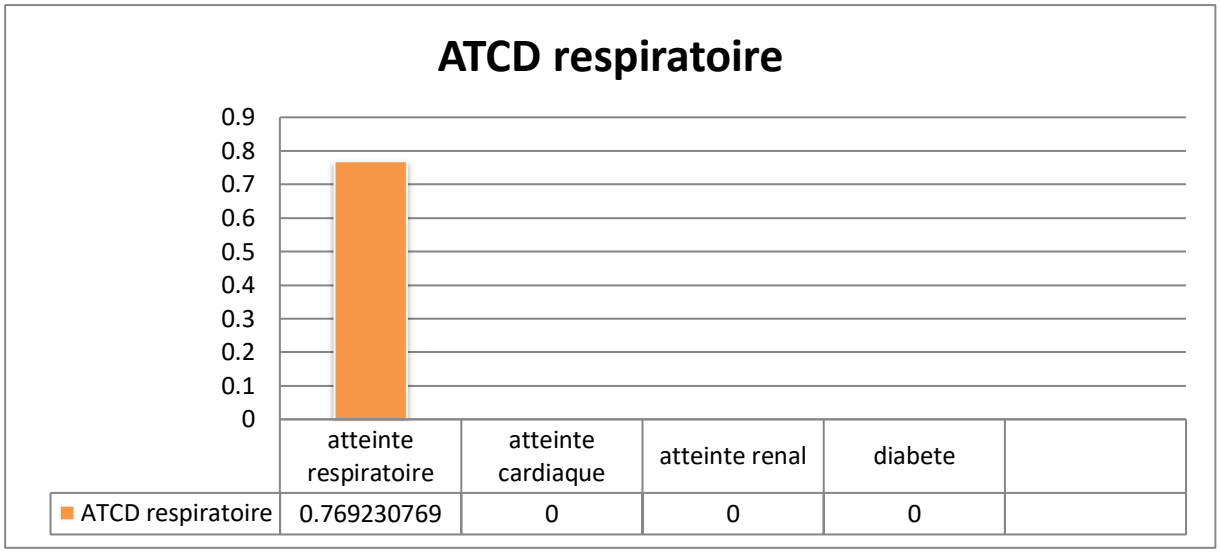


Figure 20 : Répartition des patients avec des antécédents respiratoires et séquelles post-COVI

Discussion :

A notre connaissance, il s'agit de la première étude de cohorte de suivi évaluant les conséquences sur la santé des patients adultes sortis de l'hôpital se remettant de COVID-19 dans la région de Médéa. Notre étude était basée sur un échantillon de 428 patients. Deux vagues ont été signalée ; la première de juillet à aout (19%) et la deuxième de novembre à décembre (29%),ce qui correspond aux données sur la COVID-19 en Algérie cela a peut être expliqué que la 1ére vague coïncidait avec la période de l'AID Ad'haa.

Cette étude montre que le sexe n'a aucun effet sur la possibilité d'être infecté (hommes 51% ; femmes 49%), En France, le 2 mars 2020, les cas confirmés de sexe masculin représentaient 55,6 % (99 personnes) tandis que ceux du sexe féminin représentaient 44,4 % (79 personnes) (Haute Autorité de Santé).Selon cette étude la zone qui a été la plus touché été Médéa centre (74%) puis Ouzera (4%).

La répartition selon la profession; les femmes au foyer ont été les plus touchées (20%) puis les chômeurs (19%) ensuite les employés de sante (9%) ceci peut être expliqué que la contamination dans les zones confinées est plus élevée.

Les personnes les plus touchés sont les personnes âgés ≥55 (52%), donc on peut considérer l'âge comme un facteur de risque .Dans les pays occidentaux, à travers cinq études réalisées sur six, l'âge moyen des patients variait de 47 à 60 ans.

Pour la répartition par rapport aux co-morbidités, l'hypertension est considérée dans notre étude comme le facteur de risque N°1 de la maladie COVID19 (41%) ; suivie par le Diabète (28%).

L'utilisation de la TDM a été large (82%) vu que cet examen permet d'évaluer l'extension des lésions ; ainsi que c'est un virus à tropisme respiratoire. A savoir qu'en Algérie, depuis le 6 avril 2020, et en raison de la non disponibilité des tests PCR indispensables au diagnostic de la COVID-19, la tomodensitométrie thoracique est utilisée pour le dépistage des cas COVID-19 comme appui à la prise en charge des patients, décision revue quelques mois plus tard. (Z snousi et al ,2020).

La Répartition de la population d'étude selon l'apparition de la symptomatologie clinique révèle que 68% de la population ont eu de la fièvre et 30% de la population présentaient une

asthénie et des douleurs soit musculaires ou abdominales et les autres symptômes avec un pourcentage de 21% (parosemie ; courbature ; anorexie …etc.) et 9.3% pour les vomissements et 7% pour la dyspnée.

En Algérie, une Etude a été menée à l'EPH Bologhine du 31 Mars au 13 Mai 2020, sur des patients diagnostiqués COVID 19 grâce au scanner thoracique ; le tableau clinique est comme suit: Les signes cliniques les plus fréquents sont l'asthénie, la fièvre et la toux retrouvés 106 respectivement chez 80%, 70% et 60% des patients (A Rachida et al ; 2020).

La répartition selon les paramètres biologiques : pour le bilan de CRP on note un pourcentage de 78% pour les positifs et 21% pour les négatifs ; et pour le prothrombine ou bien le TP on a un pourcentage de 93% pour un bilan anormal et 6% pour le normal, et on a un pourcentage de 65% pour le normal et 34% pour le normal , pour les hémoglobines on a un pourcentage de 90% pour le normal et 10% de l'échantillon avec une hémoglobine anormal, si non pour les globules blancs on a un pourcentage de 70% pour le bilan normal et 38% pour anormal, la glycémie était a 67% un pourcentage normal et 32% de l'échantillon avec une glycémie anormale, pour le bilan rénal on a 82% avec un bilan normal et 17% avec un bilan anormal, et enfin pour le bilan hépatique on a 72% avec un bilan normal et 27% avec un bilan anormal. Une élévation de la CRP, dans 60,7 %-85,6 % des cas, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L) .Le bilan biochimique révèle une hypo albuminémie, hyperferritinémie, une élévation des transaminases dans 25 % des cas, augmentation de la bilirubine et de LDH et également des réserves alcalines. (Guo L et al ,2020.).

Pour ce qui est de la répartition des patients qui ont présenté des séquelles post-COVID, on a trouvé parmi les 428 un taux de 44.15 % qui ont développés au minimum une seule atteinte et 8.6 % avec deux atteintes et 0.9% ont développées jusqu'à trois atteintes au même temps. Ces résultats indiquent un possible tropisme organique du SRAS-CoV-2 qui pourrait influencer l'évolution de la maladie. Cette évolution systémique est supposée être principalement liée à la liaison du virus SRAS-Cov-2 sur les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2 (Puelles VG et al ; 2020). Tandis que l'ACE2 est fortement exprimée dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules (Wichmann Det al, 2020).

Par rapport aux résultats de la répartition selon le type d'atteinte on trouve15.12% ont développés une atteinte respiratoire cela est peut être expliqué parce que le virus se présente principalement comme une infection respiratoire des voies inférieures et le virus de la COVID-

19 est principalement a tropisme respiratoire, et que la plupart des dommages se situent dans les poumons (Maria Gavriatopoulou et all ;2020) on comparaison avec l'étude de (LI.K et al ;2020) leur étude a montré qu'au début de la convalescence, environ les trois quarts des patients atteints de COVID-19 ont développé une altération de la fonction respiratoire cette différence peut être expliquée par le rôle de la pollution atmosphérique en Chine qui est plus élevée qu'en Algérie . La pollution atmosphérique constitue un facteur de fragilisation du poumon et d'altération du système immunitaire favorisant de ce fait les infections respiratoires (POLLUTION DE L'AIR ET COVID-19 – ORS). Selon une étude française 50% d'un échantillon qui été déjà infecté par la COVID a présenté des anomalies respiratoires un mois après leur guérison (European Respiratory Society).

Par rapport au taux de létalité dans cette étude on a trouvé un pourcentage de 7.47% qui demeure un taux un peu élevé; cela peut être expliqué par la prédominance des personnes âgées dans cet échantillon. Les estimations des taux de létalité de la COVID-19 varient, selon les régions et le stade de l'épidémie, 7,14 % 1l'Italie (Mizumoto Ket al, 2020*)*. Dans une autre étude en chine, des scientifiques ont estimé que 67 % des patients gravement malades perdaient la vie (*Bhatraju PKet all ; 2020).*

Pour la répartition de l'évolution cardiaque 6.98% ont développés des atteintes cela est du aux expressions de l'ACE2 qui est significativement élevée dans le tissu cardiaque. Exprimée par les cellules myocardiques (Shi S et al, 2020). Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des patients COVID-19 et une atteinte myocardique. Dans une étude en chine 27,8 % des patients présentaient une atteinte cardiaque (Guo et al ; 2020) cette divergence des résultats peut être expliquée par le schéma du traitement dans la population chinoise qui été basé au début sur la chloroquine qui est cardio-toxique. La mise en garde émane de l'Agence régionale de santé Nouvelle Aquitaine. Des "cas de toxicité cardiaque" ont été signalés sur des personnes présentant des symptômes du coronavirus qui avaient pris en automédication de l'hydroxychloroquine.

En ce qui concerne les résultats de l'évolution diabétique un pourcentage de 6.71% de la population étudiée a été retrouvé chez des patients qui étaient jusqu'à l'infection par la COVID-19 connues non diabétiques. Cela est peut être du aux lésions micro vasculaires associées au SRAS-CoV-2 peuvent provoquer des anomalies de perfusion dans les îlots pancréatiques, la microcirculation est essentielle à la fois pour la détection du glucose et la sécrétion d'insuline L'architecture et la fragmentation anormales des capillaires des îlots contribuent au dysfonctionnement

des cellules bêta dans le diabète de type 1 et de type 2. Toutefois, dans le cas de la COVID-19 L'ACE2 est exprimée à la fois sur les tissus hypothalamiques et hypophysaires, ce qui explique un possible tropisme viral **(**Wheatland R et al, 2020), ces hypothèses restent à démontrer et il existe de nombreux facteurs confondants qui participent au désordre glycémique (Li Z. Liu G.,et al,2020). 41,7% aux états unis ont développés des perturbations diabétiques *(*Bode B et al ; 2020).

Pour la répartition des cas selon l'atteinte rénale un pourcentage de 2.75% L'insuffisance rénale aiguë est probablement liée à une défaillance multi-organes plutôt qu'au tropisme rénal du virus. Le développement d'une insuffisance rénale aiguë est un indicateur pronostique négatif important de la survie avec le SRAS **(**Wai Kay Tsang et al,2020) **.**En Chine Parmi ces 536 patients atteints du SRAS, 36 (6,7%) ont développé une insuffisance rénale (intervalle de 5 à 48 jours) et aux états unis 31% des patients ont développé une lésion rénale aiguë sévère nécessitant une RRT pendant l'hospitalisation(Matthew J Cummings et al,2020).

Pour la répartition des cas par rapport aux autres séquelles un pourcentage 11.64% comme asthénie ; perte de l'odorat, maladie du foie …etc. Cela peut être expliqué par l'existence de plusieurs atteintes dans la même catégorie. Il s'est avéré que la fatigue ou la faiblesse musculaire, les troubles du sommeil et l'anxiété ou la dépression étaient courants, même 6 mois après l'apparition des symptômes (Alison P. Galvani et al, 2020). Dans une enquête de suivi de 3 mois auprès de 538 patients atteints de COVID-19, Xiong et ses collègues ont constaté dans 20% que le déclin physique ou la fatigue.

Pour la répartition des patients selon le sexe par rapport au développement des séquelles post-COVID, Le test de KHI-DEUX a montré que le paramètre sexe n'est pas un facteur évolutif puisqu'il n'existe pas un lien entre la répartition du sexe sans évolution et avec évolution, dans cette étude le sexe n'est pas un facteur de risque.

Pour l'évolution du type respiratoire on a constaté que les hommes sont les plus touchés avec un pourcentage de 9.11% par rapport aux femmes qui est 8% cela est peut être lié au tabagisme qui affecte les poumons, un travail a été réalisé en chine et a mis en évidence que le tabagisme était un facteur de risque significatif d'aggravation de la maladie (Liu et al ; 2020).

Pour l'évolution cardiaque aussi les hommes sont les plus touchés avec 2% on peut incriminer la même hypothèse que celle de l'évolution respiratoire : le tabagisme.

Alors que pour le diabète ce sont les femmes qui sont les plus touchées, avec a peu prés un pourcent de probablement lié a l'obésité et la sédentarité.

Les données épidémiologiques provenant de Chine et d'Italie montrent que la COVID-19 touche plus les hommes que les femmes, cela s'explique par plusieurs facteurs liés au mode de vie et d'ordre biologique. Parmi six études réalisées en chine, quatre d'entre elles comportaient d'avantage d'hommes que de femmes (pourcentage d'hommes variant de 58 % à 73 %) (Team NCPERE, 2020). Par ailleurs, en Algérie, un graphe publié représentant la distribution nationale des cas confirmés par sexe a été fait au 15 mai 2020, ce dernier, dévoile le nombre de personnes infectées par la COVID-19 selon le sexe sur un total de 302 cas répertoriés : 157 étaient des hommes (soit 51,9 %) et 145 des femmes (soit 48,1%) « direction centrale de la sante et la sécurité et environnement en Algérie ».

Pour la répartition selon l'âge ; l'échantillon a été reparti en deux tranche la 1 ère plus de 50 ans et la 2eme moins de 50 ans. Pour le test KHI-DEUX il existe un lien entre la répartition de l'échantillon selon l'âge sans évolutions et avec évolutions, on peut conclure que l'âge est un facteur de risque dans cette étude. Alors pour tout type d'évolution la tranche de plus de 50ans était la dominante surtout pour évolution cardiaque selon Pr René AMALBERTI des implications potentielles considérables pour la population générale des personnes âgées atteintes de multi-morbidité. Dans une enquête téléphonique menée par les *Centers for Disease Control and Prevention* sur un échantillon aléatoire de 292 adultes (≥ 18 ans) qui avaient un résultat COVID positif au test ambulatoire, 35 % des 274 répondants symptomatiques ont déclaré ne pas avoir retrouvé leur état de santé habituel 2 semaines ou plus après le test, dont 26 % chez les 18-34 ans (n = 85), 32 % chez les 35-49 ans (n = 96), et 47 % parmi les personnes âgées de 50 ans ou plus (n = 89).

Selon la répartition de l'échantillon par rapport aux associations entre deux complications instantanément, les plus fréquentes étaient celle de diabète/respiratoire avec un pourcentage de 4.7% suivie par celle respiratoire/cardiaque par 4.2% cela peut être expliqué que l'atteinte respiratoire est l'évolution majeure, elle touche la plupart des patients, et elle est associée avec le diabète et l'évolution cardiaque qui sont les deux second évolutions les plus fréquentées rapporté dans la littérature scientifique.

La répartition selon les antécédents médicaux plus de 50% des personnes atteintes de la COVID-19 appartenant à notre population d'étude possèdent des antécédents médicaux tels que les: pathologie hypertensive, diabétique, pathologies respiratoires.

Pour l'hypertension et l'atteinte respiratoire ; le test de KHI-DEUX : il n'existe pas de lien entre les hypertendus avec et sans évolutions post-COVID. Cette évolution majeure de 10% était des complications cardiovasculaires ; et aussi le diabète qui demeure une maladie grave pour les hypertendues. Une étude chinoise parue dans la revue scientifique *The Lancet* qui s'est penchée sur le profil de 54 personnes décédées à l'hôpital du COVID-19 a d'ailleurs montré que l'hypertension artérielle était la co-morbidité la plus fréquente chez les victimes (48%) (Gérald Kierzek et al ; 2020).

Pour les diabétiques ; l'évolution majeure était celle de la perturbation diabétique avec un pourcentage de 11.4% .Il existe une relation bidirectionnelle entre COVID-19 et le diabète. D'une part, le diabète est associé à un risque accru de COVID-19 sévère. D'autre part, un diabète d'apparition récente et des complications métaboliques sévères d'un diabète préexistant. **(**Chee YJ, et al).

L'évolution rénale avec 9% de taux observé, chose qui peut être due l'insuffisance rénal**e** qui est une conséquence au cours du diabète. Au cours d'une infection aiguë par le SRAS-CoV-2, une lésion endothéliale diffuse entraîne des anomalies de perfusion des organes terminaux et des microthrombis. Cette perfusion réduite contribue à l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et peut-être à l'apparition d'un diabète.

Et enfin on rapporte l'évolution cardiaque et respiratoire avec 4%.

Et pour les cardiopathies et les atteintes cardiaques post COVID-19. Pour le test de KHI-DEUX il n'existe pas un lien entre les diabétiques avec et sans évolution post-COVID.

Ce résultat reste logique puisque les patients de cet échantillon ont comme antécédent des problèmes cardiaques, en suite viennent les évolutions respiratoires et rénales avec 4% selon Zhou L'infection par le SRAS-Cov-2 peut être associée à des lésions myocardiques par une augmentation de la demande myocardique en oxygène ainsi qu'une réduction de l'apport d'oxygène myocardique.

Pour la répartition selon les antécédents rénaux, pour le test de KHI-DEUX il n'existe pas un lien entre les cas avec antécédents rénaux avec et sans évolutions post-COVID. On note

uniquement une aggravation du cas, cela serait probablement lié à une défaillance multi-organes. Le développement d'une insuffisance rénale aiguë est un indicateur pronostique néfaste important de la survie avec le SRAS (Wai Kay Tsang et al, 2020).

Pour la répartition selon les antécédents respiratoires. Pour le test de KHI-DEUX il n'existe pas un lien entre les cas avec antécédents respiratoires avec et sans évolutions post-COVID.

Il existe une évolution respiratoire uniquement .selon l'association pulmonaire en France « Nous savons que lorsqu'il y a une inflammation dans notre corps, et que celui-ci récupère d'une blessure, nous pouvons développer des cicatrices. La même logique peut s'appliquer aux personnes qui ont une maladie pulmonaire sous-jacente.

Conclusion :

La majorité des personnes qui contractent la COVID-19 peuvent guérir et éliminer le virus de leur organisme. Mais après la guérison la COVID-19 peut avoir des conséquences plus ou moinsau long terme sur notre organisme. De ce fait ; pour éclaircir un peu ses conséquences On a réalisé une étude épidémiologique. Il s'agit d'une étude quantitative observationnelle transversale. Ces patients ont tous bénéficié d'une recherche du SARS-cov-2 ont été positifs. Sur un échantillon de 428 patients pour chaque évolution on a éliminé les patients qui avaient déjà le type d'évolution comme antécédent par exemple dans l'évolution respiratoire on a éliminé tout les cas qui avaient des maladies respiratoires comme antécédents. Le pourcentage de l'atteinte respiratoire est estimé à 15.12% des patients. Le taux de létalité est évalué a 7.47% un pourcentage assez élevé expliqué par la prédominance des personnes âgées dans cet échantillon. On note que l'atteinte cardiaque touche 6.98% des patients et pour le diabète son pourcentage était à de 6.71%, et enfin l'atteinte rénale qui demeure peu fréquente avec un pourcentage 2.75%. En ce qui concerne le pourcentage des autres évolutions avec 11.63% .avec un test de khi-deux qui a montré l'existence d'un lien entre l'âge et l'évolution post-COVID.

L'évolution post-COVID dans la Wilaya de Médéa est considérablement importante il faut donc penser à recommander des contrôles pour les patients guéris.

Recommandation :

Pour ces séquelles, l'Académie nationale de médecine recommande :

– la reprise d'une activité physique, en particulier la marche, dès que possible ;

– L'attention aux fonctions les plus atteintes (cœur, cerveau, muscles, poumon) ;

– Une surveillance de ces séquelles grâce à une étude de cohorte ;

– Le recrutement de personnels soignants pour diminuer le risque de « *burn out* ».

Référence :

- Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, ChinaChaolin Huang [1], Yeming Wang [2], Xingwang Li [3], Lili Ren [4], Jianping Zhao [5], Yi Hu [6], Li Zhang [1], Guohui Fan [7], Jiuyang Xu [8], Xiaoying Gu
- A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 201 Na Zhu, Ph.D., Dingyu Zhang, M.D., Wenling Wang, Ph.D., Xingwang Li, M.D., Bo Yang, M.S., Jingdong Song, Ph.D., Zhao, Ph.D., Baoying Huang, Ph.D., Weifeng Shi, Ph.D., Roujian Lu, M.D., Peihua Niu, Ph.D., Faxian Zhan, Ph.
- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273.
- Un vaccin à nanoparticules à pointes à deux composants protège les macaques de l'infection par le SRAS-CoV-2 Philip JM Brouwer , [1, 14] Mitch Brinkkemper , [1, 14] Pauline Maisonnasse , [2, 14] Nathalie Dereuddre-Bosquet , [2] Marloes Grobben , [1] Mathieu Claireaux , [1] Marlon de Gast , [1] Romain Marlin , [2] Virginie Chesnais , [3] Ségolène Diry , [3] Joel D. Allen , [4] Yasunori Watanabe , [4, 5] Julia M. Giezen , [1] Gius Kerster ,[1] Hannah L. Turner , [6] Karlijn van der Straten ,
- Protéines structurelles dans le syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus-2Sairaj Satarker et Madhavan Nampoothiri *
- Lescure F.X., Bouadma L., Nguyen D. Lancet Infect Dis; 2020. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe
- Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 DOI : 10.1056/NEJMoa2002032.
- Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020:M20–M0504.
- Leclerc Q.J., Fuller N.M., Knight L.E., Funk S., Knight G.M. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res.* 2020;5:83.
- SHANG J
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020:e200994. DOI : 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062
- Hu Z., Song C., Xu C., Jin G., Chen Y., Xu X. Clinical characteristics of 24 symptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020:10. DOI : 10.1007/s11427-020-1661-4

- Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D.-Y., Chen L. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020:e202565. DOI : 10.1001/jama.2020.2565
- Xie X., Zhong Z., Zhao W. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology.* 2020 200343.
- Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19) *Clin Infect Dis.* 2020 DOI : 10.1093/cid/ciaa310.
- Remy K.E., Brakenridge S.C., Francois B., Daix T., Deutschman C.S., Monneret G. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med.* 2020:0
- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273
- Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K., Gosselin M., Stagliano N., et al. . (2000). Une nouvelle carboxypeptidase liée à l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2) convertit l'angiotensine I en angiotensine 1-9 . *Circul. Rés.* 87 , e1–e9. 10.1161/01.RES.87.5.e1
- Mahieu R., Tillard L., Le Guillou-Guillemette H. No antibody response in acral cutaneous manifestations associated with COVID-19? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 10.1111/jdv.16688
- Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020 DOI : 10.1038/s41586-020-2196-x.
- Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 DOI : 10.1056/NEJMoa2002032.
- Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020:e200994. DOI : 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 DOI : 10.1093/cid/ciaa248.
- Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):

- Rao S., Lau A., So H.-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCov: a Mendelian randomization analysis. *medRxiv.* 2020 DOI : 10.1101/2020.03.04.20031237
- Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 DOI : 10.7326/M20-2003.
- Ciaglia E., Vecchione C., Puca A.A. COVID-19 infection and circulating ACE2 levels: protective role in women and children.)
- . Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12:372
- Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Brown J.Q., Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19)
- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020:e200950. DOI : 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F.X., Chong M. Characteristics outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State
- Lamers M.M., Beumer J., van der Vaart J., Knoops K., Puschhof J., Breugem T.I. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes.)
- Feng G., Zheng K.I., Yan Q.-Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies.)
- Changeux J-P, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications
- Li Y.-C., Bai W.-Z., Hashikawa T. Response to Commentary on “The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients

- Cao M., Zhang D., Wang Y., Lu Y., Zhu X., Li Y. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv*. 2020 DOI : 10.1101/2020.03.04.20030395
- Su H., Yang M., Wan C., Yi L.-X., Tang F., Zhu H.-Y. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China.
- Yang J.-K., Lin S.-S., Ji X.-J., Guo L.-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.*
- Chhabra K.H., Chodavarapu H., Lazartigues E. Angiotensin converting enzyme 2: a new important player in the regulation of glycemia),
- Ilias I., Zabuliene L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. *Med Hypotheses*
- Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020
- .(Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.)
- . Bouaziz J.D., Duong T., Jachiet M., Velter C., Lestang P., Cassius C. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study.
- Siedlecki J., Brantl V., Schworm B., Mayer W.J., Gerhardt M., Michalakis S. COVID-19: ophthalmological Aspects of the SARS-CoV 2 Global Pandemic. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020:1164–9381. DOI : 10.1055/a-1164-9381
- Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy.
- .Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence.

- Gando S., Levi M., Toh C.-H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primer*
- Reconnaissance des récepteurs par le nouveau coronavirus de Wuhan: une analyse basée sur des études structurelles d'une décennie sur le coronavirus du SRAS.*Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F*
- la tempête de cytokines COVID-19; Ce que nous savons jusqu'à présent.*Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem RFront Immunol. 2020;*
- Évaluation virologique des patients hospitalisés atteints de COVID-2019.*Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneid Ehmann R, Zwirglmaier K, Drosten C , Wendtner C*

- Dysrégulation de la réponse immunitaire chez les patients atteints de coronavirus 2019 (COVID-19) à Wuhan, Chine.*Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS*
- Association de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) avec lésion myocardique et mortalité.*Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW*
- Le cœur dans COVID-19: cible principale ou spectateur secondaire.*Libby P*
- Infection des cellules endothéliales et endothéliite dans COVID-19.*Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H*
- infection aiguë et l'infarctus du myocarde.*Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF.N Engl J Med. 10 janvier 2019*
- neuropathogenèse et les manifestations neurologiques des coronavirus à l'ère de la maladie à coronavirus 2019: une revue.*Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S*
- mplications neurologiques des infections au COVID-19.*Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK*
- Mimétisme moléculaire de l'ACTH dans le SRAS - implications pour le traitement et la prophylaxie corticostéroïdes.*Wheatland R*
- Association entre des concentrations sériques élevées de cortisol total et la mortalité due au COVID-19.*Tan T, Khoo B, Mills EG, Phylactou M, Patel B, Eng PC, Thurston L, Muzi B, Meeran K, Prevost AT, Comninos AN, Abbara A, Dhillo WS*
- Activité d'interféron de type I altérée et réponses inflammatoires chez les patients COVID-19 sévères.*Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, Péré H, Charbit B, Bondet V, Chenevier-Gobeaux C, Breillat P, Carlier N, Gauzit R, Morbieu C, Pène F, Marin N, Roche N, Szwebel TA, Merkling SH, Treluyer JM, Veyer D, Mouthon L, Blanc C, Tharaux PL, Rozenberg F, Fischer A, Duffy D, Rieux-Laucat F, Kernéis S, Terrier B*
- Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.*
- . Su S., Shen J., Zhu L., Qiu Y., He J.S., Tan J.Y. Involvement of digestive system in COVID-19: manifestations, pathology, management and challenges.
- Mo X., Jian W., Su Z. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020;55 DOI : 10.1183/13993003.01217-2020

- . Frija-Masson J., Debray M.-P., Gilbert M. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* 2020;56 DOI : 10.1183/13993003.01754-2020.
- . Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Méta-analyse de la prévalence. *J Epidemiol Community Health.* 2013; 67 : 974–978
- . Phua J., Weng L., Ling L. Gestion des soins intensifs de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19): défis et recommandations. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (5): 506-517
- Wang D., Hu B., Hu C. Caractéristiques cliniques de 138 patients hospitalisés atteints de pneumonie infectée par le nouveau coronavirus 2019 à Wuhan, Chine. *JAMA.* 2020; 323 (11):
- Chen C., Chen C., Yan JT, Zhou N., Zhao JP, Wang DW Analyse des lésions myocardiques chez les patients atteints de COVID-19 et association entre les maladies cardiovasculaires concomitantes et la gravité du COVID-19. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.*
- Zhou F., Yu T., Du R. Évolution clinique et facteurs de risque de mortalité des patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19 à Wuhan, Chine: une étude de cohorte rétrospective.
- Li D., Chen Y., Jia Y. Dérégulation immunitaire induite par le SRAS-CoV-2 et risque de lésion myocardique en Chine: aperçus de l'étude ERS-COVID-19.
- . Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*
- . Franks T, Chong P, Chui P. Pathologie pulmonaire du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS): une étude de 8 cas d'autopsie de Singapour.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China.
- Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan. *JAMA Cardiol.* 2020
- Considérations cardiovasculaires pour les patients, les travailleurs de la santé et les systèmes de santé pendant la pandémie de COVID-19Elissa Driggin [1], Mahesh V Madhavan [2], Behnood Bikdeli [3], Taylor Chuich [1]

- Richardson S., Hirsch JS, Narasimhan M. Présentant les caractéristiques, les comorbidités et les résultats parmi 5700 patients hospitalisés avec COVID-19 dans la région de New York
- Javanian M., Bayani M., Shokri M. Résultats cliniques et de laboratoire de patients atteints de pneumonie COVID-19 à Babol au nord de l'Iran: une étude de cohorte rétrospective. *Rom J Intern Med.* 2020 /j/rjim.ahead-of-print/rjim-2020-0013/rjim-2020-0013

- Épidémiologie, évolution clinique et résultats des adultes gravement malades atteints de COVID-19 à New York: une étude de cohorte prospectiveMatthew J Cummings , MD, [a] Matthew R Baldwin , MD, [a] Darryl Abrams , MD, [a] Samuel D Jacobson , BA, [g] Benjamin J Meyer , BA, [g] Elizabeth M Balough , MPhil, [g] Justin G Aaron , MD, [b] Jan Claassen , MD, [d] LeRoy E Rabbani ,
- Le séquençage d'ARN monocellulaire de 13 tissus humains identifie les types de cellules et les récepteurs des coronavirus humains.*Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z Biochem Biophys Res Commun. 21 mai 2020; 526 (1): 135-140.*

- Wang SH, Han P., Xiao F et al. Manifestations de lésions hépatiques chez 333 patients hospitalisés atteints de maladie à coronavirus 2019 . *Chin J Dig* 2020; 40 (03): 157-161.

- Incidence mondiale des manifestations neurologiques chez les patients hospitalisés avec COVID-19 - Un rapport pour le Consortium GCS-NeuroCOVID et le Consortium ENERGYSherry H.-Y. Chou , MD, MSc, [1, 2] Ettore Beghi , MD, [3] Raimund Helbok
- Global Consortium Study of Neurological Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID): Study Design and Rationale.*Frontera J, Mainali S, Fink EL, Robertson CL, Schober M, Ziai W, Menon D, Kochanek PM, Suarez JI, Helbok R, McNett M, Chou SH, étude GCS-NeuroCOVID.*

- Épidémiologie, évolution clinique et résultats des adultes gravement malades atteints de COVID-19 à New York: une étude de cohorte prospective Matthew J Cummings , MD, [a] Matthew R Baldwin , MD, [a] Darryl Abrams , MD, [a] Samuel D Jacobson , BA, [g] Benjamin J Meyer , BA, [g] Elizabeth M Balough

- La maladie rénale est associée au décès à l'hôpital des patients atteints de COVID-19 Yichun Cheng [2] Ran Luo [2] Kun Wang [2]Ying Yao Shuwang Ge Gang Xu

- Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndromeKWOK HONG CHU; WAI KAY TSANG; LAI, Thomas S. T; KWOK

LUNG TONG; KAR NENG LAI; TANG, Colin S; MAN FAI LAM; LAI, Fernand M; KA FAI TO; KA SHUN FUNG; HON LOK TANG; WING WA YAN; CHAN, Hilda W. H

- Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23:623–628

- Diabète nouvellement apparu dans Covid-19 Francesco Rubino , MD et Stephanie A. Amiel ,MD Paul Zimmet , MD George Alberti , MD Stefan Bornstein , MD Robert H. Eckel , MD Geltrude Mingrone , MD Bernhard Boehm , MDMark E. Cooper , Ph.D. et Zhonglin Chai , Ph.D Stefano Del Prato , MD Linong Ji , MDDavid Hopkins , MDWilliam H. Herman , MDKamlesh Khunti , MDJean-Claude Mbanya , MD Éric Renard , MD
- Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States Bruce Bode, MD1, Valerie Garrett, MD, MPH2, Jordan Messler, MD, SFHM, FACP2, Raymie McFarland, CSSBB2 , Jennifer Crowe, MHA, CPHQ, ASQ-SSBB2, Robby Booth, BS, LSSMBB, PSPO2, and David C. Klonoff, MD, FACP, FRCPE3
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020;75:1730-41.
- Chee YJ et coll. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2020 Jun; 164: 108166.

- Syndromes psychiatriques et neuropsychiatriques et COVID-19Réponse des auteursJonathan P Rogers , [a, b] EdwardChesney , [b, c] Dominic Oliver , [c] Thomas A Pollak , [b, c] Philip McGuire , [c] Paolo Fusar-Poli , [c, d] Michael S Zandi , [e, f] Glyn Lewis , [a] et Anthony S David [g]

- Estimations du taux de létalité de la COVID-19 au Canada et aux États-Unis sur une période donnée ElahehAbdollahi ,MSc, DavidChampredon, PhD, Joanne M. Langley, MD, Alison P. Galvani, PhD, et Seyed M. Moghadas, PhD

- Évaluation des effets du séjour obligatoire au domicile et de la fermeture d'entreprise sur la propagation du COVID-19Eran Bendavid , [1, 2] Christopher Oh , [1] Jay Bhattacharya , [2] et John PA Ioannidis [1, 3, 4, 5, 6]
- Estimation du taux de létalité de l'épidémie de COVID-19 en Chine Voir le profil ORCIDXing Wang , Voir le profil ORCIDZihui Ma , Voir le profil

ORCIDYi Ning , Voir le profil ORCIDChen Chen , Rujin Chen , Qiwen Chen , Voir le profil ORCIDHeng Zhang , Voir le profil ORCIDChunming Li , Voir le profil ORCIDYan He , Tao Wang , Cheng Tong , Junqing Wu , Yuyan Li , Voir le profil ORCIDHandong Ma , Voir le profil ORCIDShaodian Zhang , Voir le profil ORCIDHongxin Zhao

- Variabilité spatiale du risque de décès par COVID-19 dans 20 régions d'Italie Voir le profil 1ORCIDKenji Mizumoto , Sushma Dahal , Gerardo Chowelldoi:https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049668
- Estimations de la gravité de la maladie à coronavirus 2019: une analyse basée suRobert Verity, PhD †Lucy C Okell, PhD †Ilaria Dorigatti, PhD Peter Winskill, PhD †Charles Whittaker, M. Sc. †Natsuko Imai, PhDet coll.
- Estimation du taux d'infection et de létalité pour la maladie à coronavirus (COVID-19) à l'aide de données ajustées selon l'âge de l'épidémie sur le bateau de croisière Diamond Princess, février 2020Timothy W Russell , [1] Joel Hellewell , [1, 2] Christopher I Jarvis , [1, 2] Kevin van Zandvoort , [1, 2] Sam Abbott , [1] Ruwan Ratnayake , [1, 3] Groupe de travail CMMID COVID-19, [4] Stefan Flasche , [1] Rosalind M Eggo , [1] W John Edmunds , [1] et Adam J Kucharski [1]
- Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-devaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandationspreliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-despopulations-a-vacciner
- Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT et al. Tropisme multiorganique et rénal du SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2020
- Facteurs de risque de gravité et de mortalité chez les patients ...https://www.asjp.cerist.dz › article de A Rachida · 2020 ·
- Manifestations spécifiques d'organes de l'infection au COVID-19Maria Gavriatopoulou , [1] Eleni Korompoki , [1, 2] Despina Fotiou , [1] Ioannis Ntanasis-Stathopoulos , [1] Theodora Psaltopoulou , [1] Efstathios Kastritis , [1] Evangelos Terpos , [1] et Meletios A. Dimopoulos
- Preparedness is Essential for Western Pacific Islands During the COVID-19 Pandemic.*Mei Y, Hu JDisaster Med Public Health Prep. 2020 Dec;*
- Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series.*Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Greninger AL, Pipavath S, Wurfel MM, Evans L, Kritek PA, West TE, Luks A, Gerbino A, Dale CR, Goldman JD, O'Mahony S, Mikacenic CN Engl J Med. 2020 May 21;*
- Surveillances : the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China , 2020, Team NCPERE. Vital
-
- Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y N Engl J Med. 2020

- LE SYSTÈME DE SANTÉ ALGÉRIEN FACE À LA CRISE ...https://www.ajol.info › article › view › 190695PDFde Z Snoussi ·

- POLLUTION DE L'AIR ET COVID-19 - ORS-IDF*https://www.ors-idf.org* › PollutionAirCOVID19 › O...

- Hypertension artérielle et coronavirus : quels sont les risques ? https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-hypertension

Annexes

- Annexe1 :répartition des patients qui ont développées des complications selon une seule atteinte

1 seule atteinte	pourcentage	negatif	positif
attient respiratoire	15,1282051	390	59
attient cardiaque	6,98924731	372	26
atteint renal	2,75689223	399	11
Diabéte	6,71378092	283	19
Deces	7,47663551	428	32
Autre	11,634349	361	42

- Annexe 02 : répartition des patients qui ont développées des complications selon deux atteintes

2attiente	pourcentage	negatif	positif
respiratoire/ cardiaque	4,27350427	351	15
respiratoire/ renal	0,53191489	376	2
respiratoire/ diabete	4,76190476	273	13
renal/diabete	0,35335689	283	1
cardiaque/renal	0,56022409	357	2
cardiaque/diabete	0,74906367	267	2

- Annexe 03 :Répartition des patients qui ont développées des complications selon trois atteintes

3 attiente	pourcentage	negatif	positif
respiratoire/ cardiaque/ renal	0,29585799	338	1
respiratoire/ cardiaque/ diabete	0,79681275	251	2
renal/ cardiaque/ diabéte	0	258	0
respiratoire/renal/diabete	0,37735849	265	1

- Annexe 04 : répartition des patients qui ont développées des complications selon le sexe

	sans evolution	avec evolution	somme
Homme	49	104	153
Femme	42	85	127
Somme	91	189	280
x cal	0,51543162		
x tabl	3,841		

- Annexe 05 : répartition des patients qui ont développées des complications selon âge

	sans evolution	avec evolution	somme
moins que 50ans	14	22	36
plus que 50ans	23	96	119
Somme	37	118	155
x cal	15,6939103		
x table	3,841		

- Annexe 06 : répartition des patients avec complications post-covid selon leur antécédents

evolution	ATCD hta	Diabete	ATCD cardiaque	ATCD renal	ATCD respiratoire
atteinte respiratoire	10,6741573	4,09836066	2,173913043	0	12
atteinte cardiaque	5,61797753	4,09836066	4,347826087	0	0
atteinte renal	0,56179775	9,01639344	2,173913043	5	0
Diabete	5,61797753	11,4754098	0	0	0
Test de KHI-DEUX	0.93	0.016	0.96	0.83	

Avec X de table=3.83

Annexe 07 : répartition selon paramètres biologique

Bilan	crp	prothrombine	D-dmere	HGj	Gb	Gly	renal	hepatique
pourcentage positive	78,2967	6,0172	34,32836	9,011628	38,017	32,78	17,877	27,46269
pourcentage negative	21,7033	93,983	65,67164	90,69767	70,248	67,22	82,123	72,53731
Positive	285	21	46	31	138	118	64	92
Negative	79	328	88	313	255	242	294	243
Total	364	349	134	344	363	360	358	335

- Annexe 08 :Répartition des patients selon signe clinique

signe clinique	eff	Pourcentage
Toux	292	68,2
Asthénie	237	55,4
Douleure	219	51,2
Diarrhée	132	30,8
Céphalée	161	37,6
vomissement	40	9,3
Fièvre	291	68,0
Dyspne	30	7,0
autre	90	21,0

- Annexe09 : repartition des patients selon le TDM

Tdm	eff	Pourcentage
Oui	249	58,2
Non	62	14,5
Total général	**428**	100,0

- Annexe 10 :Répartition des patients selon leur antécédents

	ATCD H T A%	ATCD Diabète	ATCD Cardiaque	ATCD Rénale	ATCD Respir.
Femme	88	48	15	12	14
Homme	89	73	31	7	11

- Annexe 11 :Répartition selon le temps

Mois	eff	f	%
Mars	18	0,04	4,00%
Avr	8	0,01	1,00%
Mai	48	0,11	11,00%
Juin	52	0,12	12,00%
Juil	62	0,14	14,00%
Août	39	0,09	9,00%
Sept	26	0,06	6,00%
Oct	46	0,10	10,00%
Nov	83	0,19	19,00%
Déc	45	0,10	10,00%
Total général	**427**	**0,96**	**96,00%**

- Annexe12 : répartition des patients selon leur profession

profession	nb	Fr
administration	1	0,2
agent de securite	3	0,7
cadre fenancier	1	0,2
cadre superieure	4	0,9
commerçant	8	1,9
Eleve	4	0,9
Employé	20	4,7
enseignante	3	0,7
entrepreuneur	1	0,3
etudiante	2	0,5
f au foyer	86	20,1
fonctionnaire	2	0,5
Infermiere	1	0,2
Ingenieur	2	0,5
Medecin	1	0,2
Ona	1	0,2
Prof	1	0,2
profission libre	5	1,2
sans profession	85	19,9
Santé	41	9,6
Usp	1	0,2
Inconnu	155	36,2
Total général	**428**	**100,0**

- Annexe 12 :Répartition selon adresse

Adresse	Nb	frequence
Alger	3	0,7
Benchicao	11	2,6
Beni Slimane	3	0,7
Berrouaghia	10	2,3
Blida	5	1,2
Bouaichoune	1	0,2
Bouskene	1	0,2
Chahbounia	1	0,2
Djelfa	1	0,2
Draa Esmar	9	2,1
El Azizia	1	0,2
El Hamdania	1	0,2
Hannacha	5	1,2
Khemis Miliana	1	0,2
Ksar EL Boukhari	4	0,9
Médéa	320	74,8
Moudjbar	1	0,2
Ouamri	8	1,9
Oued Chorfa	3	0,7
Oued Harbil	2	0,5
Ouled Brahim	3	0,7
Ouzera	18	4,2
Si Mahdjoub	4	0,9
Sidi Naamane	1	0,2
Tablat	2	0,5
Tamezguida	5	1,2
Tizi Mahdi	3	0,7
Zoubiria	1	0,2
Total général	**428**	**100,0**

- **Annexe 13 :**questionnaire d'enquête d'étude

- Caractéristiques biologiques (analyses de laboratoire):

Le Test :	**J1**	**J10**
Bilan rénal		
Billan hepatique		
CRP		
D-dimère		
Prothrombine		
Hémoglobine		
Globule blancs		
Glycemie		

-Traitement :

-Antibiothérapie : oui ☐ non ☐

azithromycine ☐ cefotaxime ☐ tienam ☐ Ciprofloxacine

- hydroxychloroquine:oui ☐ non ☐

période :…….. durée :……

-Anticoagulant : oui ☐ non ☐

curatif ☐ préventif ☐

-Anti-inflammatoire AINS : oui ☐ non ☐

- Corticothérapie :oui ☐ non ☐

-Oxygénothérapie : oui ☐ non ☐

masque ☐ condensateur d O2 ☐ intubation ☐ trachéotomie ☐

-Complément alimentaire :oui ☐ non ☐

Zinc ☐ vit C ☐

-Évolution :

- guérison o☐ décès ☐ séquelle ☐

- atteintes respiratoires : oui☐ non ☐
- atteintes cardiaques : oui ☐non☐
-atteintes rénales :oui☐ non☐
-diabète : oui ☐ non☐
- Autre ☐ préciser……..