



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+023901+ | +013113+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°239/21

PRISE EN CHARGE DES MALADES COVID-19 EN RÉANIMATION :
Expérience de l'hôpital Mohamed VI - CHU Tanger
(à propos de 221 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/07/2021

PAR

Mr. ZYANI Adil

né le 26 octobre 1995 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

COVID-19 - Réanimation - Facteurs pronostiques - Mortalités - Modalités thérapeutiques

JURY

- | | |
|---|-------------------------|
| M. LABIB Smael
Professeur d'enseignement supérieur d'Anesthésie réanimation..... | PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR |
| M. SHIMI ABDELKARIM | } JUGES |
| Professeur d'enseignement supérieur d'Anesthésie réanimation | |
| M. BERDAI MOHAMED ADNANE | |
| Professeur Agrégé d'Anesthésie réanimation | |
| M. EL BOUAZZAOUI ABDERRAHIM..... | |
| Professeur Agrégé d'Anesthésie réanimation | |
| M. MOTIAA YOUSSEF..... | MEMBRE ASSOCIÉ |
| Professeur Assistant d'Anesthésie réanimation | |

SOMMAIRE

Table des matières

INTRODUCTION :	13
Physiopathologie :	15
I. Phylogénie et structure du SARS-CoV-2	15
1. Génome	16
2. Structure du virus	16
II. Une anthroozoonose	16
III. Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication	18
1. Voies de transmissions	18
1-1 Gouttelettes	18
1-2 Autres voies de transmission	18
2. Pénétration du virus dans la cellule hôte	18
3. Cycle de réplication	19
IV. Une réponse immunitaire inadaptée	21
1. Réponse antivirale immédiate	21
1-1 Mécanismes de la réponse antivirale immédiate	21
1-2 Évasion virale et échappement au système immunitaire	22
2. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection	24
2-1 Hypersécrétion cytokinique	24
2-2 Signature interféron	25
2-3 Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire	26
2-4 Réponse humorale	27
V. Une maladie pro-thrombotique:	28
1. Mécanismes sous-jacents	28
2. Complications macrovasculaires :	31
2-1 Thrombo-embolie veineuse :.....	32
2-2 Thrombose artérielle :.....	33

3.	Complications microvasculaires :	36
VI.	Atteintes d'organes	38
1.	Rôle paradoxal de l'ACE2.....	38
2.	Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires	39
3.	Tropisme et lésions du tube digestif.....	39
4.	Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques.....	39
5.	Neuro-invasion et lésions neurologiques	40
6.	Tropisme rénal et néphropathie	41
7.	Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques	41
8.	Atteintes endothéliales	42
9.	Dérégulation glycémique	42
10.	Tropismes divers.....	43
	<i>Thérapies anti-COVID :.....</i>	44
I.	Stratégies antivirales :	44
1.	Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule.....	44
2.	Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2	45
3.	Inhibition de la synthèse de l'ARN viral	46
4.	Autres stratégies antivirales.....	46
II.	Immunomodulation et stratégies vaccinales.....	48
1.	Immunomodulation	48
2.	Vaccination	49
III.	Oxygénothérapie et ventilation :	51
1.	Adultes non ventilés mécaniquement présentant une insuffisance respiratoire hypoxémique.....	51
1-1	Recommandations :.....	51
1-2	Objectif de l'oxygénation :	52
1-3	Insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique :	52

1-4	L'oxygénothérapie nasale à haut débit et ventilation en pression positive non invasive :	52
1-5	Décubitus ventral pour les patients non intubés :.....	53
1-6	Intubation pour la ventilation mécanique invasive :.....	53
2.	Adultes ventilés mécaniquement.....	54
2-1	Recommandations :.....	54
3.	Pression expiratoire positive et décubitus ventral chez les adultes sous ventilation mécanique atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë modérée à sévère	54
3-1	Recommandations :.....	54
4.	Curarisation chez les adultes sous ventilation mécanique atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë modérée à sévère	55
5.	Thérapies de sauvetage pour les adultes sous ventilation mécanique atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë	56
5-1	Recommandations :.....	56
5-2	Rationnel :	56
	<i>Organisation du service :.....</i>	58
I.	Hôpital et logistique :.....	58
1.	Structure :	58
2.	Équipement :.....	58
2-1	Respirateurs :.....	58
2-2	Moniteurs :.....	59
2-3	Oxygénothérapie haut débit :	59
2-4	Citerne d'oxygène :.....	59
2-5	Unité de dialyse :.....	59
II.	Fonctionnement du service :.....	64

III. Personnel :	66
IV. Médecins :	66
Matériels et méthodes :	67
I. Matériels :	68
1. Cadre et type d'étude	68
2. Critères de sélection :	68
2-1 Critères d'inclusions :	68
2-2 Critères d'exclusion :	68
II. Méthodes : Méthodes de recueil et d'analyse des données :	69
1. Définition de cas :	69
2. Protocole thérapeutique :	69
3. Morbi-mortalité :	69
4. Analyse statistique :	72
RÉSULTAT :	73
I. Description de la population étudiée :	74
1. Caractéristiques sociodémographiques :	74
2. Antécédents :	75
3. Examen clinique à l'admission :	77
3-1 Début de la symptomatologie :	77
3-2 État respiratoire :	77
3-3 État hémodynamique :	77
3-4 État neurologique :	77
4. Explorations paracliniques :	78
4-1 RT-PCR :	78
4-2 TDM thoracique :	78
4-3 ECG :	80
4-4 Bilan biologique :	81
5. Complications :	82

6. Modalités thérapeutiques :.....	84
7. Évolution :.....	87
II. Comparaison entre patients vivants et décédés :.....	88
<i>DISCUSSION</i>.....	92
I. Caractères démographiques :	93
1. Âge :.....	93
2. Sexe :.....	93
II. Mortalité :.....	94
1. Taux de mortalité :.....	94
2. Facteurs prédictifs de mortalité :.....	95
2-1 Comorbidités :	97
2-2 Clinique :	98
2-3 TDM thoracique :.....	99
2-4 Biologie :.....	100
III. Morbidité :.....	101
IV. Modalités thérapeutiques :	102
1. Décubitus ventral :	102
2. Oxygénothérapie :.....	106
2-1 Patients non ventilés mécaniquement :.....	106
2-2 Patients ventilés mécaniquement.....	108
3. Anticoagulation :	110
4. Corticothérapie :.....	114
V. Limites de l'étude :.....	116
<i>CONCLUSION</i>	117
<i>RESUME</i>	119
<i>ANNEXES</i> :	128
<i>BIBLIOGRAPHIE</i> :.....	139

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Phylogénie, structure et réplication du SARS-CoV-2.

Figure 2 : Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2

Figure 3 : Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19

Figure 4 : Différentes formes de coagulopathie dans la maladie COVID-19 d'après IBA

Figure 5 : Circuit de prise en charge d'un cas possible COVID-19 à Tanger

Figure 6 : classification de l'IRA selon KDIGO 2012 [242]

Figure 7 : Vue d'ensemble des catégories CO-RADS et du niveau de suspicion correspondant pour l'atteinte pulmonaire dans COVID-19.

Figure 8 : Définition de Berlin du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA)

Figure 9: Protocole d'assistance ventilatoire au service Y.Motiaa Aout2020

Figure 10 : Protocole d'anticoagulation dans notre service. Y.Motiaa et al Aout 2020

LISTE DES ILLUSTRATIONS :

Illustration 1 : Hôpital de proximité Mohamed VI

Illustration 2,3 et 4 : Chambres après aménagement

Illustration 5 :Citerne d'oxygène

Illustration 6 et 7 : Patients hospitalisés à l'hôpital Mohamed VI en décubitus ventral en ventilation spontanée sous lunettes d'oxygène .

Illustration 8 : Patient hospitalisé à l'hôpital Mohamed VI sous VNI interface Helmet

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Répartition des tranches d'âges dans notre série.

Tableau 2 : Bilans biologiques à l'admission

Tableau 3 : tableau comparatif des caractéristiques sociodémographiques ,cliniques ,paracliniques , traitements reçus et évolution entre les patients vivants et décèdes .

Tableau 4 : Régression logistique montrant les facteurs prédictifs de mortalité dans notre service

LISTE DES GRAPHIQUES :

Graphique 1 : Répartition du sexe dans notre série

Graphique 2 : Diagramme en barre répartissant les antécédents des patients

Graphique 3 : Répartition des lésions scannographiques de nos patients selon la classification CORADS

Graphique 4 : Répartition de l'étendue des lésions scannographiques de nos patients

Graphique 5 : Diagramme en barre répartissant les complications des patients

Graphique 6 : répartition des moyens d'oxygénothérapie utilisés

Graphique 7 : Taux de décès

LISTE DES ABREVIATIONS :

ACE :	: Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
AI	: aide inspiratoire
AINS :	: Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens
ALAT	: alanine aminotransférases
ASAT	: aspartate-Amino-Transférase
AVC	: accident vasculaire cérébral
BAV	: bloc atrio-ventriculaire
CCL2	: C-C Motif Chemokine Ligand 2
CHR	: centre hospitalier regional
CIVD	: coagulation intravasculaire disséminée
CPK	: Créatinine Phosphokinase
CRP	: protéine c reactive
CTPA	: artériographie pulmonaire par tomographie assistée par ordinateur
CXCL17	: C-X-C Motif Chemokine Ligand 17
DAC	: décompensation acidocétosique
DV	: decubitus ventral
ECG	: Electrocardiogramme
ECMO	: oxygénation par membrane extracorporelle
EP	: embolie pulmonaire
FA	: fibrillation atriale
FC	: Fréquence cardiaque
FR	: fréquence respiratoire
FR	: Fréquence Respiratoire
GB	: globules blancs

GCS	: Glasgow coma scale
GDS	: Gaz du Sang
HB	: hemoglobine
HBPM	: Héparine de Bas Poids Moléculaire
HE	: Hemagglutinine esterase
HIFs	: hypoxia inducible transcription factors
HNF	: heparine non fractionnée
HNFC	: canule nasale à haut débit
HTA	: hypertension artérielle
IC	: intervalle de confiance
IFN-1	: Interferon Type 1
IFNAR	: Interferon-alpha/beta receptor alpha chain
Ig M/G	: immunoglobulines Type M/G
IL	: Interleukine
IMC	: Indice de Masse Corporel
IP 10	: Interferon gamma-induced protein 10
IRA	: insuffisance renale aigue
IRF3 /IRF7	: Facteur de Regulation de l'Interferon
ISG	:interferon-stimulated gene
JAK	: janus kinase
LDH	: Lactate Déshydrogénase
MCP	:monocyte chemoattractant protein
MCV	: maladie cardiovasculaire
MDA	: melanoma differentiation-associated protein 5
MERS-COV	: Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen orient
MIP	: macrophage inflammatory protein

nAChR	: récepteur nicotinique à l'acétylcholine
NFKb	: Nuclear Factor Kappa B
NFS	: Numération Formule Sanguine
NIPPV	: ventilation en pression positive non invasive
NK	: Natural killer
NMBA	: agents bloqueurs neuromusculaires
NSP	Nonstructural protein
OAP	: oedème aiguë du poumon
ONHD	: oxygénothérapie nasale à haut débit
ORF	: open reading frame
PA	: Pression Artérielle
PAD	: pression artérielle diastolique
PAI	: activateur du plasminogène
PAM	: pression artérielle moyenne
PAS	: pression artérielle systolique
PCT	: procalcitonine
PD1	: Programmed cell death protein 1
PDP	: prélèvement distal protégé
PE	: protéine d'enveloppe
PEEP	: positive end-expiratory pressure
PM	: protéine membranaire
PN	: protéine de capsid
PNN	: polynucléaire neutrophile
PP	: polyprotéine
PP1A	: Protein Phosphatase Alpha1 catalytic
Protein S	: Protéine Spike

PRR	: patter recognition receptors
PRR	: Pattern Recognition Receptor
RIG	: retinoic acid-inducible gene
RT-PCR	: R everse transcriptase Polymerase Chain reaction
SAUV	: salle d'accueil des urgences vitales
SDMV	: syndrome de defaillance multiviscerale
SpO2	: Saturation pulsée en Oxygène
SRAA	: Système rénine-angiotensine-aldostérone
SRAS	: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
STAT	: signal transducer and activator of transcription proteins
TACE	: TNF α Converting Enzyme
TACE	: TNF- A CONVERTING ENZYME
TBK	:TANK-BINDING KINASE
TDM	: TOMODENSIDOMETRIE
TEV	: THROMBO-EMBOLIE VEINEUSE
TIM 3	: T-CELL IMMUNOGLOBULIN CONTAINING-3
TLR	: TOLL LIKE RECEPTOR
TMPRSS2	: TRANSMEMBRANAIRE SERINE PROTÉASE 2
TNF α	: FACTEUR DE NÉCROSE TUMORALE
TP	:TAUX DE PROTHROMBINE
TVP	: THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE
USI	: UNITÉ DE SOINS INTENSIFS
VNI	: VENTILATION NON INVASIVE
VT	: VOLUME TIDAL

INTRODUCTION

En décembre 2019, un nouveau coronavirus a été identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables[1]. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus [2] . Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le coronavirus du syndrome respiratoire du moyen orient (MERS-CoV) en 2012 dans la péninsule arabique responsables de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans [3]

COVID-19 a touché un grand nombre de personnes dans le monde, étant signalé dans environ 200 pays et territoires. A la date du 11 juin 2021, environ 174,869,678 cas dans le monde avaient été signalés selon l'OMS.

Alors que la plupart des personnes atteintes de COVID-19 ne présentent qu'une forme bénigne (40 %) ou modérée (40 %) de la maladie , celle-ci s'aggrave chez environ 15 % des patients, imposant un apport en oxygène, et 5 % présentent un état critique caractérisé principalement par une insuffisance respiratoire aiguë : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). [3-5]

L'objectif de cette thèse est de décrire les différentes caractéristiques des malades graves atteints du COVID 19 dans la région de Tanger et de déterminer leurs facteurs pronostic en réanimation .

PHYSIOPATHOLOGIE :

[6]Le SARS-CoV-2, comme le SARS-CoV-1, utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire principal afin de pénétrer dans la cellule hôte [7]. Après une incubation de cinq jours environ, 70 % des patients infectés développent une toux, de la fièvre, ou une dyspnée [8]. 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 [9]. Cette phase dysimmunitaire, parfois appelée orage cytokinique, peut être associée à une coagulopathie, l'ensemble correspondant, pour certains auteurs, à un sepsis viral [10]. Dans les sepsis bactériens, la réaction inflammatoire, délétère et responsable de dommages organiques, est particulièrement difficile à explorer [11], ce qui peut expliquer le nombre important de travaux concernant l'orage cytokinique dans la COVID-19.

I. Phylogénie et structure du SARS-CoV-2

Les coronavirus (CoVs), responsables d'infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux, sont divisés en quatre genres (AlphaCoVs, BetaCoVs, GammaCoVs et DeltaCoVs) [12]. Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines: deux alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKUI, SARS-CoV-1, MERS-CoV) [1,13].

En janvier 2020, un nouveau betacoronavirus, le SARS-CoV-2, est isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau de pneumonie virale sévère [1,14].

1. Génome

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb [15] (Figure 1A). Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale [16]. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires – la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) – ainsi que la protéine de capsid (N).

2. Structure du virus

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire [17].

II. Une anthroponose

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris (Figure 2B). Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV [14,15], les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie) [7].

Cependant, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV [18,19]. Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie) [19,20]. Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2 [7,17,21]. Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin [20,22], accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocations du domaine de liaison [23].

Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019 [9]. Néanmoins, l'analyse phylogénétique de virus isolés en Chine révèle qu'au moins deux souches différentes de SARS-CoV-2 étaient apparues plusieurs mois avant les premiers cas décrits [24].

III. Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication

1. Voies de transmissions

1-1 Gouttelettes

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale [25], il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes [25].

1-2 Autres voies de transmission

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles [26] et le sang des patients infectés [26-29]. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles [28] et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains [30], il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés [31]. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit [29].

2. Pénétration du virus dans la cellule hôte

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 - pour rentrer dans la cellule hôte [7,21] (Figure 1C). Bien étudiée chez

le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire [16,18]. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) [32]. Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine [33] permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale [34] et pourrait majorer le potentiel infectant du virus [26].

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 [35].

3. Cycle de réplication

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication [16,18]. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales [18]. La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication.

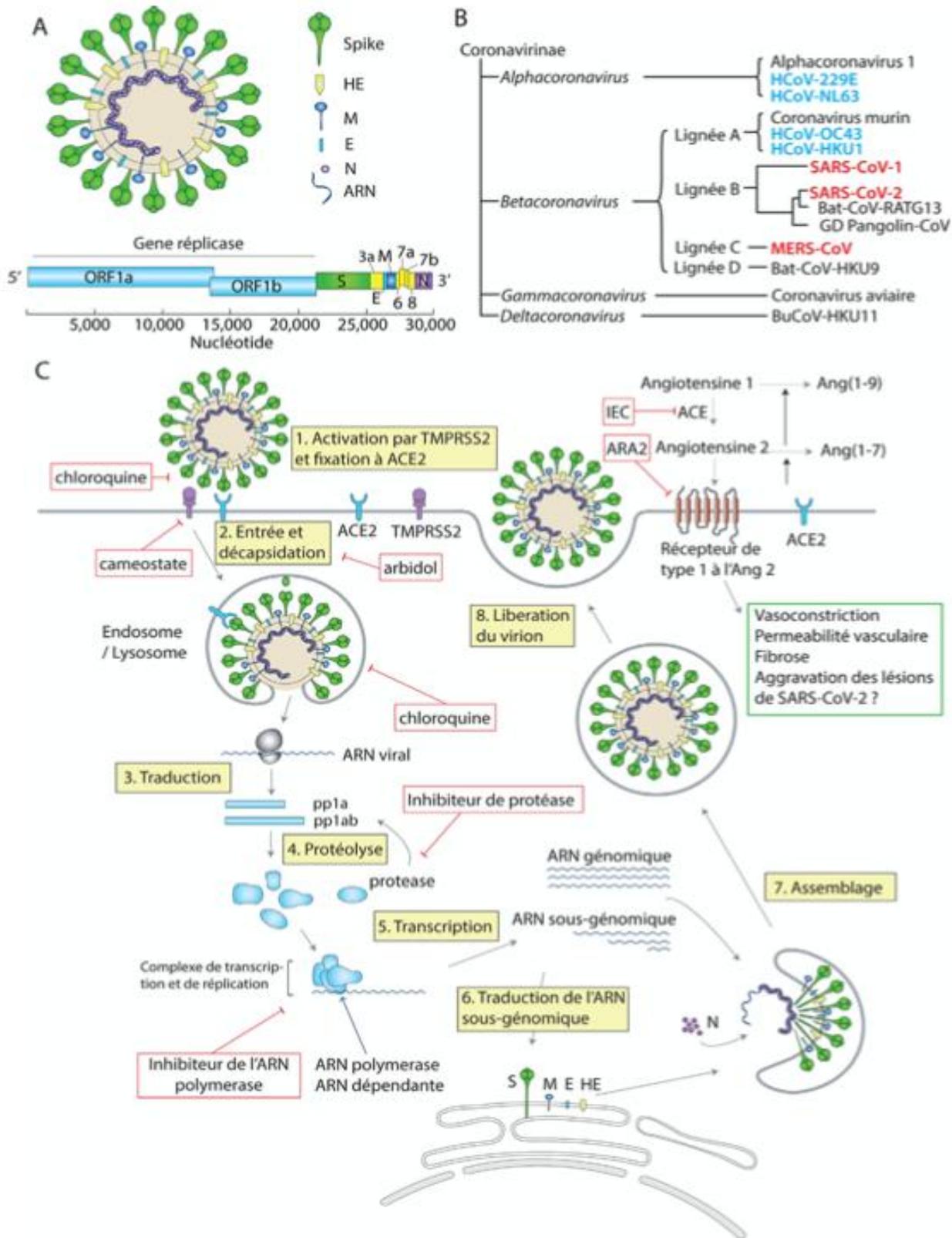


Figure 1 : Phylogénie, structure et réplication du SARS-CoV-2.

A : Structure virale

B : Phylogénie simplifiée des coronavirus humains (HCoV)

C : Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication

IV. Une réponse immunitaire inadaptée

1. Réponse antivirale immédiate

1-1 Mécanismes de la réponse antivirale immédiate

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale (Figure 2). L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- α B) [36]. Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1). Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pour interferon-stimulated genes) [37], par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT [38]. La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées [39].

L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF- α , IL-1, IL-6, chimiokines). Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtes puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable.

1-2 Évasion virale et échappement au système immunitaire

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

Cette évasion virale repose sur plusieurs mécanismes :

- échappement à la reconnaissance antigénique par les PRR via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral [40,41];
- diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5 [42,43];
- inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING (protéines PLP-2-TM et Plpro-TM des SARS-Cov-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PLpro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire) [44-47];
- blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (par la protéine ORF-3a du SARS-CoV-1) et de la phosphorylation de STAT-1 (par la protéine NSP3) [48,49];
- blocage de la signalisation NF- α B par les protéines PLP du SARS-CoV-1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV [50-52].

Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire [53,54], et des modélisations d'interaction protéique suggèrent que ses protéines NSP13 et NSP15 pourraient également interagir avec la protéine TBK-1 et diminuer l'activation d'IRF-3 [55].

Ces mécanismes de résistance au système immunitaire pourraient avoir été acquis chez la chauve-souris, qui présente une sécrétion constitutive d'IFN-I [56].

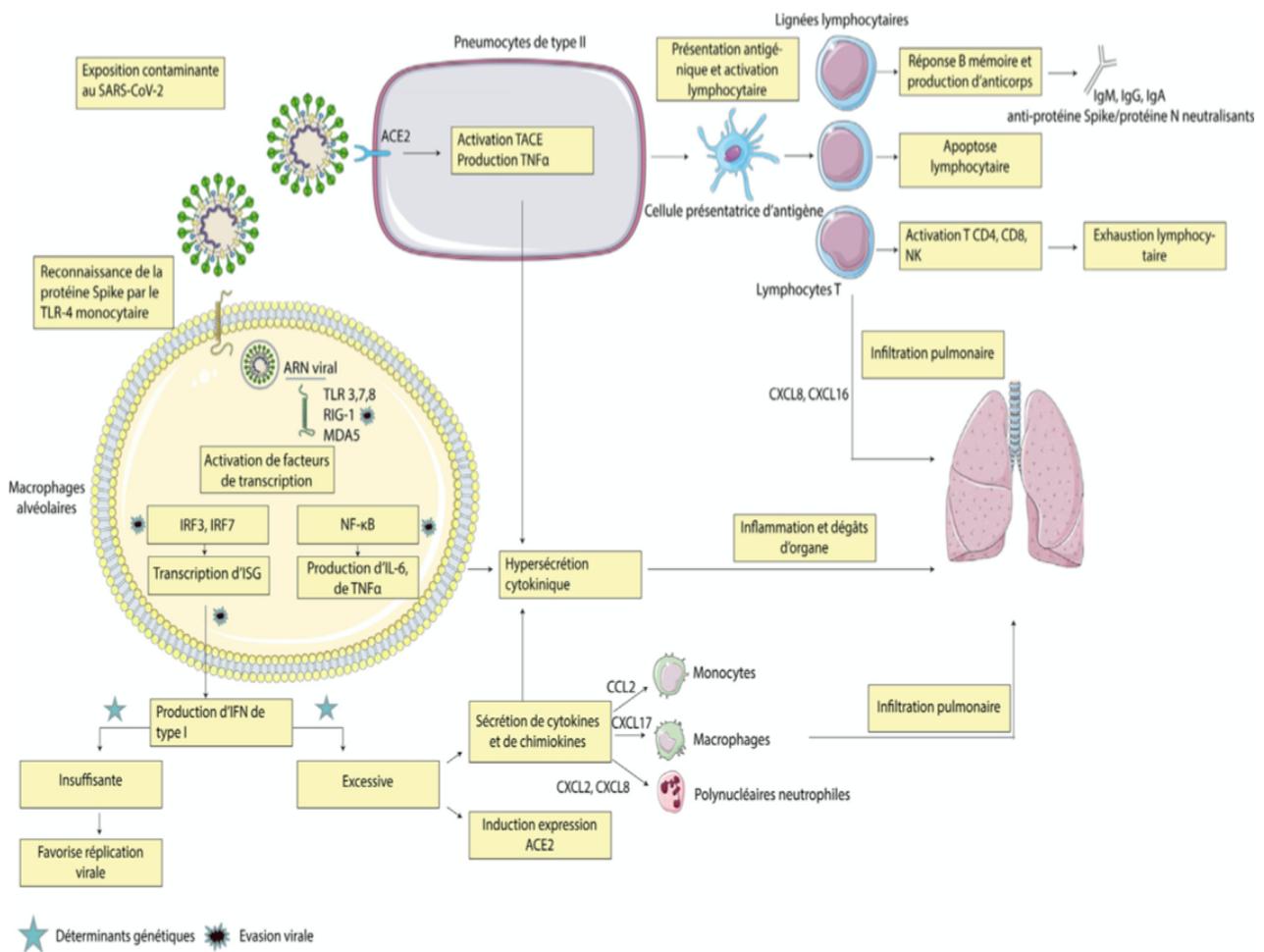


Figure 2 : Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2

2. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire [57].

2-1 Hypersécrétion cytokinique

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF α) . Plusieurs chimiokines sont également hyperproduites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK) [58-60].

Les gènes de la voie de NF- κ B semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF- α [60]. Dans l'étude de Zhou et al., des taux élevés d'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère [61]. Ces concentrations d'IL- 6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens [11]. En revanche, les taux d'IL-1beta active et d'IL17a circulants apparaissent peu élevés [60].

Cette hyperactivation de la voie NF κ B pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocyttaire d'IL-6 et de TNF- α ,NF κ B-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocyttaire [62]. La production de TNF- α semble également inductible par liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une

activation de l'enzyme TACE (TNF- α converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2 [63].

D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytose lympho-histiocytaire [64], qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité.

2-2 Signature interféron

Dans l'infection à SARS-CoV-1, le blocage de la signalisation des IFN de type 1 s'associait à une meilleure survie sur modèle murin . Ce constat ne semble pas transposable à l'infection à SARS-CoV-2, soutenant l'idée d'une réponse IFN-1 différente, possiblement moins délétère que dans l'infection à SARS-CoV-1 [65].

Une étude française portant sur 50 patients infectés par le SARS-CoV-2 retrouvait des taux sériques d'IFN-I bas, ainsi qu'une expression diminuée des ISG suivant un gradient de sévérité de la maladie. Les patients avec formes graves montraient des taux très bas d'IFN- α et des taux nuls d'IFN- β , associés à une diminution des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Cependant, la réponse aux IFN-1 semblait préservée et la stimulation par IFN- α déclenchait l'expression d'ISG [60]. Ces résultats sont corroborés par une étude sur modèle animal, retrouvant une signature IFN faible durant l'infection, ne semblant pas à l'origine de l'hypersécrétion cytokinique [58]. Ces études suggèrent l'existence d'une réponse IFN-1 insuffisante chez les patients atteints de forme sévère.

À l'inverse, l'étude de l'expression génétique différentielle des gènes de l'inflammation sur cellules de lavage broncho-alvéolaire de huit patients atteints de forme sévère de COVID-19 retrouvait une surexpression de certains ISGs : un premier cluster d'ISG antiviraux et de gènes potentialisant l'induction des IFN-1 (STAT1, IRF7) mais également un second cluster d'ISG associé à l'inflammation (incluant CCL2, CXCL10). En comparaison aux autres pneumopathies virales, bactériennes et aux

donneurs sains, les gènes codant pour la voie des INF-1 étaient nettement surexprimés, traduisant un possible rôle physiopathologique dans la survenue du SDRA [59]. De plus, la signalisation INF-1 semble induire l'expression d'ACE2 sur les cellules de l'épithélium respiratoire et pourrait donc participer à l'entretien de l'infection virale [66].

La discordance entre ces résultats pourrait s'expliquer par une temporalité spécifique de la sécrétion d'INF, ou par l'existence de deux types de réponse INF à l'infection:

- dans un premier groupe de patients, l'infection déclenche une sécrétion d'INF-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 [66] sans réussir à contrôler l'infection (évasion immunitaire du virus) mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale;
- le second groupe de patients serait représenté par une réponse INF-1 faible, favorisant la réplication virale elle-même directement responsable de l'inflammation.

Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse INF à l'infection, et sont à l'étude. D'autre part, la signalisation INF- α pourrait avoir un rôle protecteur via l'induction de STAT2, en contrôlant la sécrétion cytokinique et favorisant la réparation tissulaire [65].

2-3 Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénie CD4 et CD8 [8], plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès [61], commune au sepsis bactérien. Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK, sans déséquilibre du ratio CD4/CD8, et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques [60,67]. Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3), ainsi qu'une perte de leur

multifonctionnalité, plus représentés chez les patients sévères [60,68] pouvant entretenir l'infection.

2-4 Réponse humorale

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Le domaine de liaison de la protéine Spike, ainsi que la protéine N virale ont été principalement étudiées.

Dans une étude détaillée de neuf patients infectés, la séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100 % à 14 jours. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains [26]. De même, une étude plus large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11^e et 12^e jours, respectivement [69]. La séroconversion anti-N semble plus tardive [70]. Dans l'étude de Guo, 78 % des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi [71]. Ces résultats semblent cohérents avec ceux retrouvés dans une large étude Française [72].

Dans l'étude de Wölfel, 9/9 patients développaient des anticorps neutralisants à 14 jours du début de l'infection. Dans l'étude de Grzelak, l'activité neutralisante des anticorps atteignait 80-100 % entre 14 et 21 jours après les premiers symptômes, et s'associait à la positivité des anticorps anti-Spike et anti-N. De plus, un traitement à base de sérum de patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique chez cinq patients avec forme sévère [73], suggérant le potentiel neutralisant des anticorps induits.

Le développement d'anticorps spécifiques pourrait cependant être un facteur aggravant de l'infection : dans l'étude de Zhao, les taux élevés d'anticorps anti-Spike étaient associés à la mortalité, faisant craindre l'existence d'une aggravation anticorps-dépendante de l'infection, par facilitation de l'entrée du virus dans les cellules et renforcement de la réponse inflammatoire. Ce phénomène a déjà été décrit

pour plusieurs autres espèces virales comme la dengue, le virus Zika et constaté sur modèle simien pour le SARS- CoV-1 [69,74].

D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection [75].

V. Une maladie pro-thrombotique:

1. Mécanismes sous-jacents

Les mécanismes physiopathologiques exacts conduisant au phénotype pro-thrombotique sont pour le moment inconnus (Figure 3). Il est pour l'heure difficile de dire s'ils sont spécifiques du SARS- CoV-2 ou simplement la conséquence de l'hyperinflammation. Si l'on reprend la triade de Virchow décrivant les mécanismes de la thrombose veineuse, trois facteurs peuvent être mis en jeu: l'hypercoagulabilité, l'agression endothéliale et la stase veineuse.

L'hypercoagulabilité est soulignée par le fait qu'une des caractéristiques histologiques du dommage alvéolaire diffus présent dans la COVID-19 est le dépôt de fibrine et le recrutement de cellules mononuclées. Ce dépôt de fibrine est en lien avec un excès d'activation de la coagulation et un défaut de fibrinolyse. Une partie de la coagulopathie de la COVID-19 peut être due aux interactions entre l'activation de la coagulation et l'inflammation lors du sepsis. Il s'agit du concept de thrombo-inflammation (parfois appelée immuno-thrombose) [76]. L'un des principaux facteurs déclenchants est la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 et IL-6). Il en résulte une activation de la coagulation, principalement du fait de la libération de facteur tissulaire par les cellules mononuclées (favorisant la génération de thrombine), ainsi que de l'activation des plaquettes et de leur interaction avec l'endothélium activé. Cette interaction entre sécrétion d'IL-6 et le phénotype pro-

coagulant des patients atteints du SARS-CoV-2 est notamment décrite par une étude Italienne avec une corrélation du taux de fibrinogène avec celui d'IL-6 [77]. Ensuite, l'activation de la coagulation se propage par l'association d'une inhibition des facteurs anti-coagulants naturels (anti-thrombine III, protéines C et S) et de la suppression de la fibrinolyse par la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type I (PAI-1). Une des principales voies de signalisation favorisant la thrombo-inflammation est la voie NF- α B. Cette voie de signalisation induit l'expression de gènes favorisant un phénotype pro-coagulant de l'endothélium, stimule la synthèse du PAI-1, favorise la libération du facteur tissulaire et la libération d'ADN pro-coagulant via la NETose des neutrophiles [78].

Cette hyper-activation de la coagulation se couple à une hypo-fibrinolyse. Le rôle de la fibrinolyse est de dégrader la fibrine, grâce à l'action de la plasmine. La plasmine est elle-même issue du plasminogène, et est sous la dépendance de l'activateur tissulaire du plasminogène et de l'urokinase. Ces deux enzymes sont relarguées en situation inflammatoire [79] et sont inhibées par le PAI-1. Lors de l'épidémie de SARS-CoV-1, des taux sanguins élevés de PAI-1 étaient retrouvés chez les patients infectés [80]. Une étude publiée en 2013 par Gralinski et al. s'est intéressée à la fibrinolyse en utilisant un modèle murin infecté par des doses croissantes de SARS-CoV-1 [81]. Celle-ci retrouvait que la persistance des dépôts de fibrine était médiée par une surexpression du PAI-1 qui dépassait les capacités de l'urokinase et de l'activateur tissulaire du plasminogène. Une des explications pour ces taux élevés de PAI-1 est l'induction de la voie du TGF- α 1 constatée dans les cellules alvéolaires des patients décédés du SARS-CoV-1 [82]; le TGF- α 1 induisant la libération de PAI-1. Le rôle délétère du PAI-1 est d'autant plus plausible que des données de lavage bronchiolo-alvéolaire chez des patients en SDRA retrouvaient des niveaux élevés de PAI-1 [83].

Un autre facteur impliqué dans l'hypercoagulabilité est probablement la profondeur de l'hypoxémie au cours de l'infection à SARS-CoV-2. L'hypoxémie engendre l'activation de la voie de signalisation des protéines HIFs (« hypoxia inducible transcription factors ») [84]. En cas d'hypoxémie, ils vont stimuler la transcription de multiples facteurs pro-thrombotiques comme le PAI-1 ou le facteur tissulaire, et inhiber la synthèse des anticoagulants naturels.

Aussi, la présence d'anticoagulants circulants lupiques a été rapportée [85], bien que leur potentiel pro-thrombotique reste à confirmer.

Au-delà de l'hypercoagulabilité, une agression endothéliale directe est identifiée. Celle-ci semble liée à deux facteurs: une atteinte virale spécifique, et une atteinte médiée par le complément. En effet, l'équipe de Varga et al. a publié une série de trois nécropsies retrouvant des inclusions virales au sein des cellules endothéliales rénales, pulmonaires, hépatiques et cardiaques, associées à une endothélite [86]. Cette observation est à corréliser à la présence du récepteur ACE-2 au niveau de l'endothélium [87] et que le SARS-CoV-2 infecte directement des organoïdes issus de vaisseaux humains [88]. La participation du complément est elle-même soulignée par une série de cinq patients présentant un SDRA avec des lésions cutanées pour lesquels une analyse histologique a été effectuée [89]. Cette étude retrouvait des dépôts de C5b-9, de C4d et MASP2 au sein de l'endothélium, avec une co-localisation en immunofluorescence avec la protéine S du virus. Une agression endothéliale médiée par le complexe d'attaque membranaire (issu de l'activation de la voie alterne et de la voie des lectines) est donc également suspectée.

Outre l'hypercoagulabilité et l'agression endothéliale, certains auteurs émettent l'hypothèse qu'il existe une stase veineuse induite par les hauts-niveaux de pression télé-expiratoire positive (positive end-expiratory pressure ou PEEP) appliqués chez les patients en SDRA. Ces haut-niveaux de PEEP, en augmentant la pression intra-

thoracique, diminuent la perfusion intra-pulmonaire [90]. Cette réduction de la perfusion pulmonaire, en plus de la stratégie de réduction des apports hydrosodés au cours du SDRA, favoriseraient la stase intra-pulmonaire et donc les thromboses.

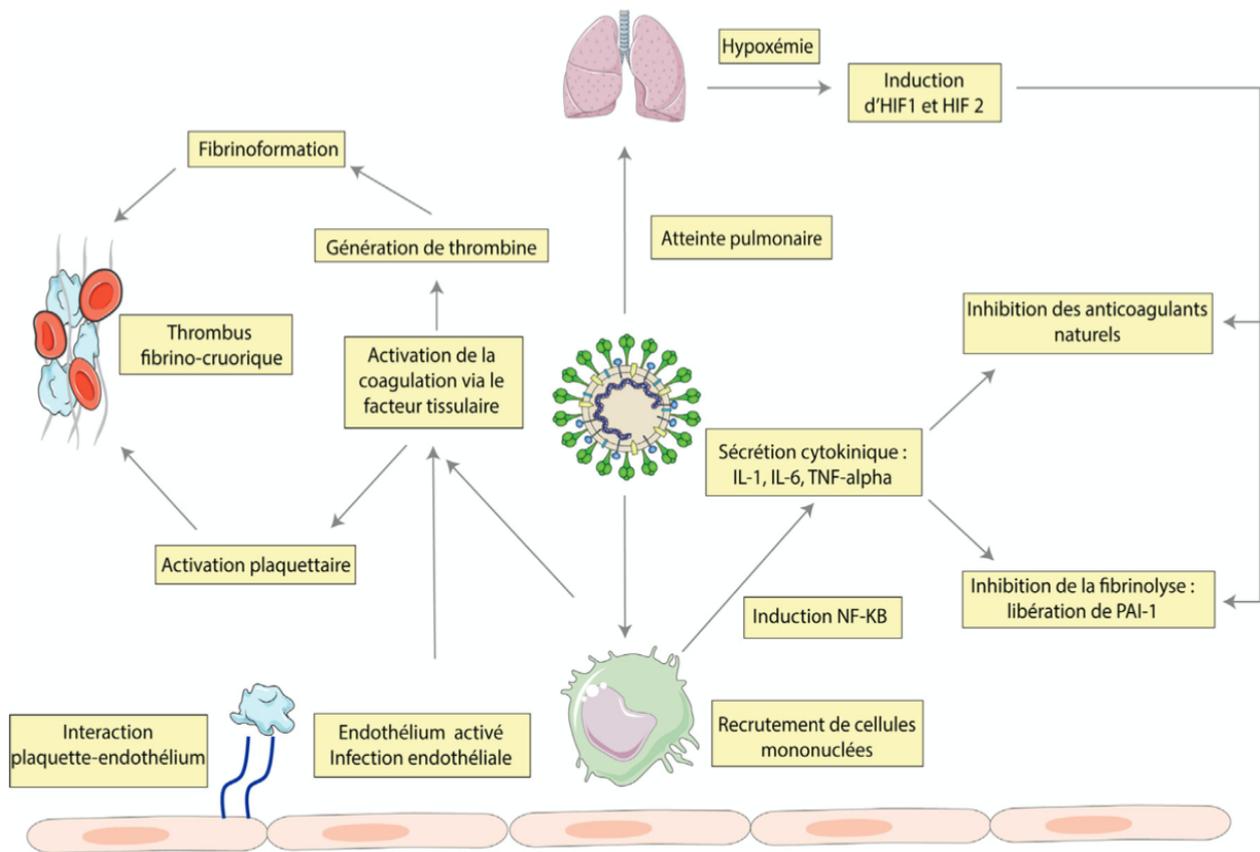


Figure 3 : Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19

2. Complications macrovasculaires :

Un tiers des patients hospitalisés pour les formes graves du COVID-19 développent des complications thrombotiques macrovasculaires qui sont associées à un risque accru de mortalité hospitalière [91, 92]. Ces complications comprennent notamment la thromboembolie veineuse (TEV), mais aussi l'accident vasculaire cérébral et l'infarctus aigu du myocarde ainsi que d'autres localisations (ischémie des membres, thromboses digestives ...)

2-1 Thrombo-embolie veineuse :

Une concentration élevée de D-dimères et une microangiopathie thrombotique dans les vaisseaux pulmonaires à l'autopsie ont soulevé la question de l'embolie pulmonaire (EP) comme cause d'insuffisance respiratoire aiguë chez les patients atteints de COVID-19. L'incidence hospitalière de l'EP aiguë varie selon les études, le taux le plus élevé étant celui des patients gravement malades admis dans une unité de soins intensifs (USI) [93-104]. Dans une série de cas de 12 patients atteints de COVID-19 sévère, les autopsies post-mortem ont montré que la TEV était survenue chez 7 des 12 patients (58 %), l'EP étant la cause directe du décès chez 4 d'entre eux (33 %) [105]. À ce jour, la plus grande étude publiée a porté sur 388 patients [93]. Parmi eux, 16 % ont été admis en soins intensifs. Le taux cumulé d'événements thromboemboliques était de 21%, passant de 7% des patients admis dans le service général à 28% des patients dans l'unité de soins intensifs. En regroupant les données de toutes les études (1765 patients) rapportant la fréquence des TEV dans COVID-19, l'incidence globale des TEV était de 21,9% [106]. Cette incidence cumulée variait de 31,3 % dans les études incluant plus de 75 % de patients en USI à 8,6 % dans les études incluant moins de 75 % de patients en USI. La forte hétérogénéité observée entre les études reflète les différences entre les critères d'inclusion (par exemple, patients atteints d'EP uniquement ou patients atteints d'EP avec ou sans thrombose veineuse profonde [TVP]), les stratégies de thromboprophylaxie et la définition des résultats. Cette hétérogénéité peut entraîner des biais, soulignant le besoin urgent de poursuivre des recherches prospectives de haute qualité .

Seules quelques études ont rapporté la localisation anatomique de l'EP aiguë chez les patients atteints de COVID-19 [93, 95, 97, 107]. Dans une étude rétrospective portant sur 137 patients atteints de COVID-19, dans laquelle tous les patients ont été examinés, ont subi une artériographie pulmonaire par tomographie

assistée par ordinateur (CTPA) des artères pulmonaires, un total de 32 EP a été identifié, dont dix étaient des EP proximales, 18 concernaient des artères pulmonaires segmentaires, et les quatre EP restantes étaient des artères pulmonaires sous-segmentaires multiples [107]. La localisation segmentaire et sous-segmentaire des EP était également la plus fréquente dans d'autres études [93, 97, 101]. Il convient de noter que seul un tiers environ des patients de l'étude COVID-19 subissent une angiographie pendant leur séjour à l'hôpital [93, 97, 101]. Le risque d'infection tant pour les opérateurs que pour les autres patients et les difficultés à réaliser une CTPA chez des patients sous ventilation mécanique en position couchée sont les principales raisons de la fréquence relativement faible de la CTPA chez ces patients. Par conséquent, il ne peut être exclu que l'incidence de l'EP aiguë ait été sous-estimée chez les patients atteints de COVID-19.

Les données actuelles sur l'incidence de la TVP chez les patients atteints de COVID-19 sont plutôt pauvres. Dans une étude récente portant sur 143 patients atteints de COVID-19 et ayant bénéficié d'une échographie des membres inférieurs, une TVP a été trouvée chez 46,1% des patients [108]. Parmi celles-ci, 23 (34,8 %) étaient des TVP proximales et 43 (65,2 %) des TVP distales. Le score de prédiction de Padoue de 4 ou plus et un D-dimères supérieur à 1,0 µg/ml étaient significativement associés à un risque de TVP plus de 4 fois supérieur. À noter que parmi les thromboses veineuses distales, 65 % se situaient dans les veines intramusculaires, qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques. La signification clinique et pronostique de la TVP distale asymptomatique chez ces patients reste à déterminer.

2-2 Thrombose artérielle :

Des accidents vasculaires cérébraux et des infarctus aigus du myocarde ont été décrits chez les patients atteints de COVID-19. Dans des études observationnelles, la proportion de patients COVID-19 présentant un accident vasculaire cérébral (AVC) varie de 2,7 à 3,8% [93, 95, 96, 98, 101]. En regroupant les données disponibles (973

patients), la prévalence globale de l'AVC aigu en milieu hospitalier est de 3,5% (IC 95% 2,4-4,8%), sans hétérogénéité statistique entre les études [106]. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques peuvent compliquer l'évolution du COVID-19. Dans une série de 6 patients, 4 patients ont eu un AVC ischémique et 2 patients un AVC hémorragique [109]. L'AVC aigu chez les patients atteints de COVID-19 est souvent associé à des facteurs de risque cardio-vasculaires préexistants et constitue un facteur de pronostic négatif [110]. Les mécanismes par lesquels l'infection par le SRAS-CoV-2 peut déclencher un AVC dépendent de l'agent pathogène associé et des caractéristiques de l'hôte. La présence d'un état prothrombotique ou d'un mécanisme de type vascularite peut expliquer en partie cette association [109].

Les lésions myocardiques indiquées par une augmentation du taux de troponine peuvent survenir chez 7 à 17 % des patients COVID-19 admis dans le service général et chez 22 à 31 % de ceux admis en soins intensifs [92, 111, 112]. Dans une récente méta-analyse de 8 études chinoises incluant 46 248 patients infectés, 7 % des patients ont subi des lésions myocardiques (22 % des patients gravement malades), comme en témoigne l'élévation du taux de troponine cardiaque [113]. Il convient de noter que la mortalité hospitalière était plus élevée (37,5 %) chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire (MCV) mais sans lésion myocardique (13,3 %), ou chez les patients sans MCV (7,6 %). De plus, si une lésion myocardique était présente chez des patients présentant une MCV préexistante, la mortalité augmentait encore plus (69,4 %) [114]. Il a également été démontré que les lésions myocardiques sont équivalentes à un infarctus du myocarde antérieur en termes de risque de mortalité chez les patients COVID-19 [91]. Il est clair que les lésions myocardiques et les MCV sous-jacentes détériorent considérablement le pronostic de la COVID-19. Les mécanismes possibles expliquant cette association comprennent (i) une tempête de cytokines, (ii) une microangiopathie,

(iii) myocardite virale, (iv) cardiomyopathie induite par le stress, et (iv) infarctus du myocarde classique dû à une instabilité de la plaque athérosclérotique induite par une infection [115].

La prise en charge de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu et de l'infarctus du myocarde aigu peut s'avérer difficile chez ces patients en raison de la nécessité d'une reperfusion urgente et de l'absence fréquente de procédures standard pour effectuer la reperfusion chez les patients COVID-19, ce qui est essentiel pour garantir les meilleurs soins aux patients. Le rôle de l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) veino-artérielle comme forme de thérapie de secours en cas de collapsus cardiovasculaire associé à COVID-19 est actuellement à l'étude.

AVC , syndrome coronarien aigu

- Anticorps anti phospholipides
- Activation plaquettaire
- Augmentation du fibrinogène

Coagulation intravasculaire localisée

- Coagulation activée
- Activation des leucocytes
- Lésions endothéliales

Thrombo-embolie veineuse

- Augmentation du fibrinogène et du facteur VIII
- Coagulation activée
- interaction accrue entre les plaquettes- paroi du vasculaire

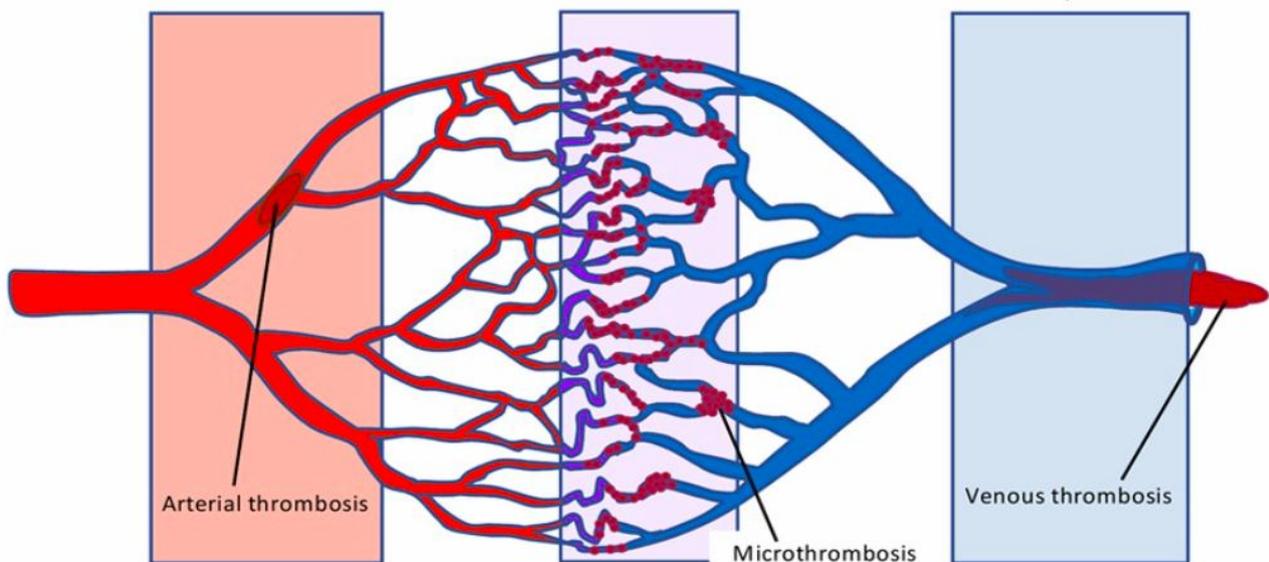


Figure 4 : Différentes formes de coagulopathie dans la maladie COVID-19 d'après IBA [116].

3. Complications microvasculaires :

La thrombose microvasculaire est définie comme l'occlusion pathologique de microvaisseaux (artérioles, capillaires et veinules) par des thrombus riches en plaquettes et/ou en fibrine [117]. Classiquement, la thrombose microvasculaire comprend les microangiopathies thrombotiques (par exemple, le purpura thrombocytopénique thrombocytaire, le syndrome hémolytique et urémique) et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [118]. La thrombose microvasculaire est un challenge diagnostique, car (i) les microthrombi sont difficiles à visualiser en raison de leur petite taille (souvent $\leq 10 \mu\text{m}$), (ii) les microthrombi ne se produisent souvent que de manière transitoire, et (iii) il manque des biomarqueurs spécifiques pour les détecter [118]. Cliniquement, l'occlusion des microvaisseaux entraîne une ischémie, dont les effets vont de l'altération des marqueurs de coagulation plasmatiques à une défaillance grave de plusieurs organes [119]. Bien que dans la plupart des cas, il soit difficile d'obtenir des preuves indiquant une relation de cause à effet entre la thrombose microvasculaire et la défaillance d'un organe, la thrombose microvasculaire semble avoir une importance critique dans l'évolution de COVID-19 [120].

Des preuves émergentes montrent que la COVID-19 sévère peut se compliquer d'une coagulopathie de caractère prothrombotique et est associée à un mauvais pronostic [121]. Bien que de nombreux patients atteints de COVID-19 sévère présentent des anomalies de la coagulation qui imitent la microangiopathie thrombotique ou la CIVD, la coagulopathie associée au COVID-19 présente des caractéristiques distinctes [122]. La première série d'autopsies de quatre patients décédés à cause d'une COVID-19 sévère a montré une image pathologique unique, avec la présence d'une microthrombose diffuse et d'une hémorragie ainsi que d'abondants mégacaryocytes intravasculaires dans tous les organes principaux, y

compris les poumons, le cœur, les reins et le foie [123]. En l'absence de thromboembolie pulmonaire macroscopique et d'inflammation parenchymateuse, ce tableau a été décrit comme une vasculopathie thrombogène pauci-inflammatoire. Une autre série d'autopsies de cinq patients atteints de COVID-19 et de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a mis en évidence des lésions pulmonaires et cutanées compatibles avec des lésions microvasculaires médiées par le complément, alors que les caractéristiques du SDRA classique avec des lésions alvéolaires diffuses et des membranes hyalines n'étaient pas proéminentes [124]. Le syndrome de détresse respiratoire distinct qui accompagne les COVID-19 sévères a été appelé syndrome thromboinflammatoire obstructif microvasculaire COVID-19 des vaisseaux pulmonaires (MicroCLOTS) [125] ou immunopathologie vasculaire restreinte au poumon [126].

VI. Atteintes d'organes

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 [140].

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 [141-143]. De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre mesure dans le foie, le rein ou le cœur dans une série autopsique de douze patients [144]. 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, la forme soluble d'ACE2 pourrait être un facteur protecteur du COVID-19. 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'œstrogènes [145]. 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 [146]. Cette hypothèse est en accord avec les travaux qui démontraient le rôle protecteur d'ACE2 dans les lésions pulmonaires .

2. Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires

Le SARS-CoV-2, principalement transmis via les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable, pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un SDRA [147]. Une majorité (67-85 %) des patients admis en unités de soins intensifs avec un diagnostic confirmé d'infection à SARS-CoV-2 développent un SDRA . Dans une étude rétrospective monocentrique, la mortalité de ces patients est rapportée élevée (61,5 %) et les déterminants de cette gravité sont encore mal compris [148].

L'analyse histologique des poumons infectés 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 micro angiopathie thrombotique [149,150].

3. 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'infecter les entérocytes humains [30,151].

4. Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques

L'infection des hépatocytes par le SARS-CoV-1 avait été démontrée par RT-PCR, mais les particules virales et le génome viral n'étaient pas détectés par immunohistochimie et microscopie électronique [152]. 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 [10].

De plus, la discordance entre les caractéristiques biologiques hépatiques (fréquentes cytolyses hépatiques, rares cholestases ou ictères) [8,153,154] 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 [155].

5. 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 [156], l'hypothalamus et le cortex [152]. Ceci suggère l'existence de récepteurs cellulaires autres 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 démontrer [189]. En dehors de rares cas d'encéphalites documentées à SARS-CoV-2 par RT-PCR dans le LCR [157], il n'existe néanmoins à ce jour aucune preuve définitive d'un tropisme neurologique du SARS-CoV-2.

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 [157].

6. Tropisme rénal et néphropathie

ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et, dans une moindre mesure, par le glomérule [158]. Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 % des patients infectés [159]) et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité [160]. Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients) [160,161].

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 démontré par microscopie électronique. Le mécanisme 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 [162].

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), quelques dépôts tubulaires d'hémosidérine et parfois la présence de bouchons de myoglobine dans les tubules (chez les patients atteints de rhabdomyolyse). Les lésions glomérulaires étaient principalement des lésions de néphropathie pré-existante. Il existait, cependant, des lésions de hyalinose segmentaire et focale avec des aspects de pseudo-croissants et des thrombi intra-glomérulaires [163].

7. Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques

ACE2 est 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 [164-166]. Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des

patients COVID-19 [57,61,167] et une l'atteinte myocardique, définie par une élévation de la troponinémie supérieure à 0,028 ng/mL, concernerait environ 17 % des patients hospitalisés [167].

En dépit de cette forte prévalence d'évènement cardio-vasculaire, aucune donnée autopsique ne soutient à ce jour le rôle direct du virus, puisqu'aucune trace d'ARN n'a pu être isolée sur les biopsies cardiaques réalisées chez des patients en Chine [149] et aux USA [150].

8. 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 [86]. Ceci suggère que les atteintes d'organes observées dans la COVID-19 peuvent être liées à des lésions vasculaires.

9. 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 [168]. 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 [169].

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 [170]. La diminution de l'expression d'ACE2 induit par le SARS-CoV-2 pourrait donc, aussi, conduire à une dérégulation glycémique.

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 [171,172]. 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 [152,173].

10. Tropismes divers

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 [174]. La présence de virus dans lésions cutanées n'a toutefois pas été démontrée.

Ophtalmologique : la présence de SARS-CoV-2 a été détecté dans des prélèvements de larmes. Les manifestations oculaires étaient essentiellement de type inflammatoires (conjonctivites, kératites) mais des atteintes oculaires vasculaires semblent possibles [175-177].

Thérapies anti-COVID :

I. Stratégies antivirales :

1. Inhibition de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule

La première stratégie vise à empêcher le virus de pénétrer dans la cellule en jouant sur les mécanismes nécessaires à la fixation du virus à son récepteur, son endocytose ou la fusion membranaire.

Inhibiteur de TMPRSS2 : l'inhibition de TMPRSS2 par le camostatate, réduit significativement l'infection des cellules par le SARS-CoV-2 in vitro [32] et fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

Umifenovir (Arbidol) : agissant par inhibition de la fusion du virus avec la membrane cellulaire [178], l'arbidol présente une activité contre le SARS-CoV-1 in vitro [179]. Très utilisée en Chine, cette molécule fait l'objet de plusieurs essais cliniques.

Chloroquine et hydroxychloroquine : en plus de leurs effets antipaludiques et immunomodulateurs, la chloroquine et l'hydroxychloroquine inhibent la réplication de nombreux virus in vitro dont le SARS-CoV-2 [180,181]. Si leurs mécanismes d'action restent incomplètement élucidés, il a été montré que ces molécules s'accumulent dans les endosomes et lysosomes et augmentent le pH dans ces organelles, altérant ainsi leur fonctionnement essentiel pour l'endocytose des coronavirus [182]. Par ailleurs, des données in vitro suggèrent que la chloroquine modifie la glycosylation d'ACE2 et inhibe ainsi la fixation du SARS-CoV-1 [183]. En clinique, les données dont nous disposons à l'heure actuelle ne permettent pas de conclure définitivement quant à leurs efficacités en l'absence d'essais randomisés,

même si une étude observationnelle prospective incluant 1446 patients hospitalisés ne retrouvait pas de différence sur la mortalité ou l'intubation entre les patients traités ou non par hydroxychloroquine, après ajustement à l'aide d'un score de propension [184-186]. Par ailleurs, l'élargissement de l'intervalle QTc observé lors de l'utilisation de fortes posologies (600 mg deux fois par jour) doit inciter à la prudence, notamment lors de l'association avec l'azithromycine et l'oseltamivir [187].

Chlorpromazine : en 2014, de Wilde et al., avaient montré in vitro que la chlorpromazine, un neuroleptique découvert en 1951, inhibait la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV [188]. Cet effet serait lié à l'inhibition clathrine-dépendante de l'endocytose virale. Un essai est en cours pour déterminer son intérêt clinique potentiel.

Nicotine : la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques ont conduit certains auteurs à suggérer un rôle protecteur de la nicotine. L'hypothèse avancée est que, se liant au récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR) qui jouerait un rôle critique dans la neuro-invasion et la réaction inflammatoire liée au SARS-CoV-2, la nicotine rentre en compétition avec le virus et limite les manifestations neurologique et inflammatoire de la maladie [189]. Il doit être noté que, à l'heure actuelle, ni l'utilisation du nAChR par le virus, ni l'effet protecteur de la nicotine ne sont démontrés in vitro ou in vivo et qu'il n'existe pas de preuve histologique de la neuro-invasion du SARS-CoV-2.

2. Inhibition de la protéase du SARS-CoV-2

Une autre stratégie est de cibler les protéases virales indispensables à la réplication. Si des études structurales permettront le développement de molécules spécifiques, des traitements développés contre la protéase du VIH ont montré une certaine efficacité in vitro contre le SARS-CoV-1 [190] et le SARS-CoV-2 [191]. En particulier, le lopinavir/ritonavir a été utilisé comme traitement du SARS-CoV-1 et des

données rétrospectives l'ont associé à une diminution de la mortalité [192]. Dans le cas de la COVID-19, un essai prospectif randomisé ouvert incluant 199 patients n'a pas retrouvé d'efficacité clinique ni de différence sur la clairance virale [192]. Un autre traitement anti-protéase du VIH, le darunavir, fait l'objet de plusieurs essais cliniques bien qu'une étude menée par son fabricant ne rapporte aucune efficacité notable in vitro [193].

3. Inhibition de la synthèse de l'ARN viral

L'inhibition de la synthèse du matériel génomique viral a été utilisée avec succès pour le traitement de nombreux virus. Dans le cas du SARS-CoV-2, plusieurs molécules se repositionnent comme des candidats prometteurs. Le favipiravir, pro-drogue d'un analogue nucléotidique inhibant l'ARN polymérase virale, est actif in vitro contre le SARS-CoV-2 [180]. De même, le remdesivir, une pro-drogue métabolisée en analogue nucléotidique, inhibe la réplication du SARS-CoV-1 dans un modèle murin et de SARS-CoV-2 in vitro [180,194] mais les essais dans la COVID-19 ne permettent pas de conclure [195,196]. Enfin la ribavirine, un analogue de la guanine, inhibe l'ARN-polymérase de nombreux virus à ARN mais avec une efficacité in vitro limitée contre le SARS-CoV-2 [180].

4. Autres stratégies antivirales

Interférons de type I (INF-I) : les INF-I sont des cytokines au rôle majeur dans la réponse immunitaire antivirale. Ils inhibent la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV in vitro, particulièrement l'INF- α , en synergie avec d'autres traitements comme le lopinavir/ritonavir. Si des essais sont en cours dans la COVID-19, il convient de rappeler que la maladie semble être largement tributaire d'une réaction immune dérégulée et on pourrait imaginer que, administrés tardivement, les INF se révèlent

délétères [197,198]. Néanmoins, la répliquions virale semble plus intense et prolongée dans les cas d'infection sévère [29] et une étude portant sur 50 patients a mis en évidence une altération de la réponse INF- γ chez les patients les plus sévères [199].

Inhibiteurs du Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) : le récepteur du SARS-CoV-1 et du SARS-CoV-2 est l'ACE2, une protéase qui convertit l'angiotensine II en angiotensine 1-7 à action vasodilatatrice, ainsi que l'angiotensine I en angiotensine 1-9 dénuée d'activité biologique connue. L'activité d'ACE2 provoque une diminution de la vasoconstriction, de la rétention sodée et des effets pro-fibrosant de l'angiotensine II. Comme le SARS-CoV-1, le SARS-CoV-2 pourrait entraîner une diminution de l'expression d'ACE2 sur les cellules infectées, altérant ainsi la contre-régulation de l'angiotensine II, ce qui pourrait in fine participer à la pathogénie de la COVID-19 [200-202]. Dans un modèle murin, l'injection de protéines S augmente l'activité du SRAA et majore les lésions pulmonaires provoquées par le SARS-CoV-1, qui peuvent être limitées par l'injection d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II [200]. De façon intéressante, dans une petite série de douze patients souffrant de COVID-19, le taux plasmatique d'angiotensine II était corrélé à la charge virale et à la sévérité de l'atteinte pulmonaire [203]. En revanche, bien que non démontrée chez l'homme, certains experts s'interrogent sur une possible augmentation de l'expression d'ACE2 liée aux bloqueurs du SRAA, ce qui pourrait théoriquement faciliter l'entrée du virus [202]. Plusieurs études observationnelles de grandes envergures étudiant spécifiquement l'effet des inhibiteurs du SRAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IEC] ou antagoniste du récepteur à l'Ang-II [ARA2]) dans la COVID-19 n'ont pas mis en évidence d'association entre le traitement par IEC ou ARA2 et la mortalité intra-hospitalière [204], les formes sévères [205,206] ou la probabilité d'infection [205,206] par le SARS-CoV-2. De façon intéressante une étude a même mis en

évidence une diminution de la mortalité associée à la prise d'IEC mais ce résultat devra être confirmé par des essais appropriés [204]. Il apparaît donc qu'il n'existe aucun sur-risque documenté à la prise d'inhibiteur du SRAA sur la gravité de la COVID-19 et aucune raison d'interrompre ces traitements dont le bénéfice cardio-vasculaire est bien démontré. Des essais thérapeutiques sont en cours pour tester l'utilisation de molécules inhibitrices du SRAA en traitement ou en prophylaxie de la COVID-19. Le traitement par ACE2 recombinante constitue aussi une piste intéressante [207].

II. Immunomodulation et stratégies vaccinales

1. Immunomodulation

Le principe des stratégies d'immunomodulation de l'infection à SARS-CoV-2 repose sur la conception d'une évolution de la maladie en deux phases: une phase de réplication virale initiale, suivie d'une phase inflammatoire. Plusieurs traitements immunomodulateurs sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques randomisés. Les résultats des essais ouverts ne seront pas discutés .

Parmi les molécules candidates :

- l'hydroxychloroquine, outre son activité antivirale, est utilisée dans des maladies auto-immunes pour ses capacités d'immunomodulation. Celle-ci est médiée par son activité d'inhibition de la signalisation des TLR7 et 9, conduisant à la diminution de la sécrétion d'IFN-I [208], mais également de régulation de l'activation lymphocytaire T [209,210] et de la sécrétion de cytokines inflammatoires [211]. Son utilisation à la phase initiale de l'infection pourrait alors prévenir l'évolution vers la phase inflammatoire;
- la colchicine pourrait avoir un intérêt, par ses effets d'inhibition du recrutement et de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles et de la voie NFkB [212,213];

- la corticothérapie, par ses effets immunosuppresseurs étendus, pourrait diminuer l'inflammation durant la seconde phase de la maladie, bien que son utilisation dans d'autres pneumopathies virales compliquées de SDRA n'apparaisse pas bénéfique [214];
- les perfusions d'immunoglobulines humaines ont de nombreuses actions immunomodulatrices, parmi lesquelles la diminution de sécrétion de cytokines inflammatoires (dont l'IL-1 et l'IL-6) par les monocytes [215];
- plusieurs biothérapies sont également à l'essai: les antagonistes du récepteur de l'IL-6 (Sarilumab, Tocilizumab) dont l'utilisation repose sur les taux élevés d'IL-6 observés durant l'infection et associés au décès , ainsi que les antagonistes des récepteurs de l'IL-1;
- l'utilisation d'inhibiteurs de JAK/STAT (dont le Baricitinib) pourrait être une piste prometteuse chez certains patients avec signature IFN élevée, et plusieurs molécules sont en cours d'étude [216];
- l'utilisation d'inhibiteurs de TLR-4 pourrait également limiter la sécrétion cytokinique délétère [217].

2. Vaccination

De nombreuses équipes travaillent sur le développement d'un vaccin prophylactique de l'infection à SARS-CoV-2, capable d'induire une réponse cellulaire et/ou humorale spécifique et neutralisante.

La principale cible antigénique à l'heure actuelle est la sous-unité S1 de la protéine Spike, à l'instar des vaccins développés pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV [218,219] car son exposition membranaire facilite sa reconnaissance par le système immunitaire. De plus, cibler ce site permettrait d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules . Cependant, d'autres sites de la protéine Spike ou d'autres protéines non

structurales pourraient être de bons candidats [220]. Une fois la cible antigénique définie, plusieurs stratégies vaccinales peuvent être évaluées: vaccination à partir d'ARN, d'ADN, de protéine recombinante, ou de vecteur viral.

La durée de la protection offerte par les anticorps est variable, et les taux d'anticorps anti-SARS-CoV-1 n'étaient détectable que durant les deux ans suivant l'infection chez 176 patients infectés [221].

L'induction d'une réponse mémoire lymphocytaire T pourrait également permettre de prévenir les formes sévères de l'infection, comme prouvé dans l'infection à SARS-CoV-1 [222].

Certains travaux soulignent enfin l'induction d'une immunité croisée induite par des vaccins dirigés contre la sous-unité de liaison au récepteur de la protéine Spike du SARS-CoV-1 et pouvant cibler le SARS-CoV-2 [223]. Ces vaccins n'ont malheureusement pas été développés au-delà de la phase 1.

Notre pays s'est engagée dans cette approche vaccinale, et au jour du 26 juin 2021 le nombre de sujets complètement vaccinées a atteints 8 675 529.

III. Oxygénothérapie et ventilation :

Les recommandations du groupe de travail sur les directives de traitement du COVID-19 ci-dessous mettent l'accent sur les recommandations des directives de la Surviving Sepsis Campaign [224].

1. Adultes non ventilés mécaniquement présentant une insuffisance respiratoire hypoxémique

1-1 Recommandations :

- Pour les adultes atteints de COVID-19 et présentant une insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë malgré une oxygénothérapie conventionnelle, le groupe d'experts recommande l'utilisation d'oxygène par canule nasale à haut débit (HFNC) plutôt que la ventilation en pression positive non invasive (NIPPV) **(BIIa)**.
- En l'absence d'une indication d'intubation endotrachéale, le groupe d'experts recommande un essai étroitement surveillé de NIPPV pour les adultes atteints de COVID-19 et d'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë et pour lesquels le HFNC n'est pas disponible **(BIIa)**.
- Pour les patients présentant une hypoxémie persistante malgré des besoins croissants en oxygène supplémentaire et chez qui l'intubation endotrachéale n'est pas indiquée, le groupe d'experts recommande d'envisager un essai de positionnement en décubitus ventral éveillé pour améliorer l'oxygénation **(CIIa)**.
- Le groupe d'experts **recommande de ne pas** utiliser le positionnement en décubitus ventral éveillé comme traitement de secours en cas d'hypoxémie réfractaire pour éviter l'intubation chez les patients qui répondent par ailleurs aux indications d'intubation et de ventilation mécanique **(AIII)**.

- Si l'intubation s'avère nécessaire, l'intervention doit être effectuée par un praticien expérimenté dans un environnement contrôlé en raison du risque accru d'exposition au SARS-CoV-2 pour les praticiens de la santé pendant l'intubation (AIII).

1-2 Objectif de l'oxygénation :

La saturation optimale en oxygène (SpO₂) chez les adultes atteints de COVID-19 est incertaine. Cependant, une SpO₂ cible de 92% à 96% semble logique étant donné que des preuves indirectes issues de l'expérience chez des patients sans COVID-19 suggèrent qu'une SpO₂ <92% ou >96% peut être nuisible.

1-3 Insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique :

Chez les adultes atteints de COVID-19 et d'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë, l'oxygénothérapie conventionnelle peut être insuffisante pour répondre aux besoins en oxygène du patient. Les options pour fournir une assistance respiratoire améliorée comprennent le HFNC, le NIPPV, l'intubation et la ventilation mécanique invasive, ou l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO).

1-4 L'oxygénothérapie nasale à haut débit et ventilation en pression positive non invasive :

L'ONHD est préférable au NIPPV chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë. Comparativement à la NIPPV, la HFNC a réduit le taux d'intubation (OR 0,48 ; IC à 95 %, 0,31-0,73) et la mortalité en unité de soins intensifs (OR 0,36 ; IC à 95 %, 0,2-0,63) [225]

La NIPPV peut générer une propagation aérosol du SRAS-CoV-2 et ainsi augmenter la transmission nosocomiale de l'infection [226-227]. On ne sait toujours pas si la HFNC entraîne un risque moindre de transmission nosocomiale du SRAS-CoV2 que la NIPPV.

1-5 **Décubitus ventral pour les patients non intubés :**

Bien qu'il ait été démontré que le positionnement en décubitus ventral améliorerait l'oxygénation et les résultats chez les patients souffrant de SDRA modéré à sévère et bénéficiant d'une ventilation mécanique[228-229] ,il existe moins de preuves concernant les avantages du positionnement en décubitus ventral chez les patients éveillés qui nécessitent une oxygénation supplémentaire sans ventilation mécanique. [230].

Les candidats appropriés pour le positionnement en décubitus ventral éveillé sont ceux qui peuvent ajuster leur position de manière indépendante et qui tolèrent le décubitus ventral. Le positionnement en décubitus ventral éveillé est **contre-indiqué** chez les patients qui sont en détresse respiratoire et qui nécessitent une intubation immédiate. Le DV est également contre-indiquée chez les patients instables sur le plan hémodynamique, ceux qui ont récemment subi une chirurgie abdominale et ceux dont la colonne vertébrale est instable [231]. Le DV éveillé est acceptable et faisable pour les patientes enceintes et peut être réalisé en décubitus latéral gauche ou en position couchée complète [232]

1-6 **Intubation pour la ventilation mécanique invasive :**

Il est essentiel de surveiller étroitement les patients hypoxémiques atteints de COVID-19 pour détecter les signes de décompensation respiratoire. Pour assurer la sécurité des patients et du personnel de santé, l'intubation doit être effectuée dans un cadre contrôlé par un praticien expérimenté.

2. Adultes ventilés mécaniquement

2-1 Recommandations :

Pour les adultes ventilés mécaniquement avec COVID-19 et SDRA :

- Le groupe d'experts recommande d'utiliser une ventilation à faible volume courant (VT) (VT 4-8 mL/kg de poids corporel prédit) plutôt qu'une ventilation à VT plus élevé (VT >8 mL/kg) (A1).
- Le groupe d'experts recommande de viser des pressions de plateau inférieure à 30 cmH₂O (A1a)
- Le groupe d'experts recommande d'utiliser une stratégie fluide conservatrice plutôt qu'une stratégie fluide libérale (B1a).
- Le groupe d'experts recommande de ne pas utiliser systématiquement l'oxyde nitrique inhalé (A1a).

3. Pression expiratoire positive et décubitus ventral chez les adultes sous ventilation mécanique atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë modérée à sévère

3-1 Recommandations :

La PEP est bénéfique chez les patients atteints de SDRA car elle empêche le collapsus alvéolaire, améliore l'oxygénation et minimise les atelectotraumatismes, source de lésions pulmonaires induites par le ventilateur.

Pour les adultes ventilés mécaniquement avec COVID-19 et un SDRA modéré à sévère :

- Le groupe d'experts recommande d'utiliser une stratégie de pression expiratoire finale positive (PEP) plus élevée plutôt qu'une stratégie de PEP plus faible (B1a).

- Pour les adultes sous ventilation mécanique présentant une COVID-19 et une hypoxémie réfractaire malgré une ventilation optimisée, le groupe d'experts recommande la ventilation en décubitus ventral pendant 12 à 16 heures par jour plutôt que l'absence de ventilation en décubitus ventral (BIIa).

Bien qu'il n'existe pas de norme claire sur ce qui constitue un niveau élevé de PEP, un seuil conventionnel est >10 cm H₂O [233]. Des rapports récents ont suggéré que, contrairement aux patients souffrant d'un SDRA sans COVID-19, certains patients souffrant d'un SDRA modéré ou sévère dû à la COVID-19 ont une compliance pulmonaire statique normale et que, par conséquent, chez ces patients, des niveaux de PEP plus élevés peuvent être nuisibles en compromettant l'hémodynamique et la performance cardiovasculaire [234-235]. D'autres études ont rapporté que les patients atteints de SDRA modéré à sévère dû à la COVID-19 avaient une faible compliance, similaire à la compliance pulmonaire observée chez les patients atteints de SDRA classique [236-239]. Ces observations apparemment contradictoires suggèrent que les patients COVID-19 atteints de SDRA constituent une population hétérogène et que l'évaluation de la réactivité à une PEP plus élevée doit être individualisée en fonction de l'oxygénation et de la compliance pulmonaire. Les cliniciens doivent surveiller les patients pour les effets secondaires connus d'une PEP plus élevée, tels que le barotraumatisme et l'hypotension

4. Curarisation chez les adultes sous ventilation mécanique atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë modérée à sévère

Pour les adultes ventilés mécaniquement avec COVID-19 et un SDRA modéré à sévère :

- Le groupe d'experts recommande d'utiliser, au besoin, des bolus intermittents de curares ou une perfusion continue de NMBA pour faciliter la ventilation pulmonaire protectrice (BIIa).

- En cas d'asynchronie patient-ventilateur persistante, ou dans les cas où un patient nécessite une sédation profonde continue, une ventilation en décubitus ventral ou des pressions de plateau élevées persistantes, le groupe d'experts recommande d'utiliser une perfusion continue de curares jusqu'à 48 heures, tant que l'anxiété et la douleur du patient peuvent être surveillées et contrôlées de manière adéquate (BIII).

5. Thérapies de sauvetage pour les adultes sous ventilation mécanique atteints du syndrome de détresse respiratoire aiguë

5-1 Recommandations :

Pour les adultes sous ventilation mécanique présentant un COVID-19, un SDRA sévère et une hypoxémie malgré une ventilation optimisée et d'autres stratégies de sauvetage :

- Le Panel recommande d'utiliser des manœuvres de recrutement plutôt que de ne pas en utiliser. (CIIa).
- Si des manœuvres de recrutement sont utilisées, le groupe d'experts recommande de ne pas utiliser de manœuvres de recrutement en escalier (PEP incrémentielle) (AIIa).
- Le groupe d'experts recommande d'utiliser un vasodilatateur pulmonaire inhalé comme traitement de secours ; si aucune amélioration rapide de l'oxygénation n'est observée, le traitement doit être arrêté progressivement (CIII).

5-2 Rationnel :

Il n'existe à ce jour aucune étude évaluant l'effet des manœuvres de recrutement sur l'oxygénation dans le SDRA sévère dû à la COVID-19. Cependant, une revue systématique et une méta-analyse de six essais de manœuvres de recrutement chez des patients souffrant de SDRA non COVID-19 ont montré que les manœuvres de

recrutement réduisaient la mortalité, amélioreraient l'oxygénation 24 heures après la manœuvre et diminueraient la nécessité d'un traitement de secours [240]. Comme les manœuvres de recrutement peuvent provoquer un barotraumatisme ou une hypotension, les patients doivent être étroitement surveillés pendant les manœuvres de recrutement. Si un patient décompense pendant les manœuvres de recrutement, la manœuvre doit être arrêtée immédiatement.

Bien qu'il n'y ait pas d'études publiées sur le monoxyde d'azote inhalé chez les patients atteints de COVID-19, une revue Cochrane de 13 essais sur l'utilisation du monoxyde d'azote inhalé chez les patients atteints de SDRA n'a trouvé aucun avantage en termes de mortalité [241]. Cette revue ayant montré un bénéfice transitoire en termes d'oxygénation, il est raisonnable d'essayer le monoxyde d'azote inhalé comme traitement de secours chez les patients COVID atteints de SDRA sévère après l'échec des autres options. Cependant, s'il y a Si le monoxyde d'azote inhalé n'apporte aucun bénéfice en termes d'oxygénation, il doit être rapidement réduit pour éviter la vasoconstriction pulmonaire de rebond qui peut survenir lors de l'arrêt du traitement après une utilisation prolongée.

Organisation du service :

I. Hôpital et logistique :

1. Structure :

L'hôpital Mohamed VI est un hôpital de proximité qui fait partie du CHR de Tanger.

Depuis sa création en mai 2006, cet hôpital ne disposait pas d'un service de réanimation .(illustration 1)

Avant la déclaration du premier cas au Maroc, cet hôpital a été transformés en entier en un service de réanimation repartis en 5 unités sur deux étages, permettant de prendre en charge 29 malades au total.

Trois unités (unité 1 , 2 et 4) était constituées de 6 chambre , chacune d'elles abritait un seul lit de réanimation (illustration 2-4)

Une seule (unité 3) était constituée de 5 chambre (un lit par chambre) dont une était dédiée à la dialyse et une cinquième unité (unité 5) avait 5 lits de réanimation disposés en open-space.

2.Équipement :

2-1 Respirateurs :

Avant la pandémie , l'hôpital disposait de trois (3) respirateurs et une acquisition de vingt-cinq (25) respirateurs a été faite par le ministère de santé pour permettre de prendre en charge les 29 places sur le plan ventilatoire

2-2 Moniteurs :

Une acquisition de 25 scopes a été faite lors de l'installation permettant un monitoring de la FC, PANI, PAI, SPO2, FR

2-3 Oxygénothérapie haut débit :

Au début de la pandémie , le service a obtenu trois (3) appareil d'oxygénothérapie à haut débit (optiflow)

2-4 Citerne d'oxygène :

Une citerne d'oxygène de 4300 litres a été installée avant le début de la crise.(illustration 5)

2-5 Unité de dialyse :

Une unité de dialyse a été installée : chambre avec lit de réanimation et osmoseur + chambre consacrée au traitement d'eau .

Cette unité était dédiée au patients Insuffisant rénaux chroniques COVID 19 positifs et aux malades de réanimation qui présentaient une insuffisance rénale aigue

Par la suite un osmoseur a été installé à chaque étage pour éviter les déplacements des malades instables.



Illustration 1 : Hôpital de proximité Mohamed VI







Illustration 2,3 et 4 : Chambres après aménagement



Illustration 5 :Citerne d'oxygène

II. Fonctionnement du service :

- Début : l'ouverture de la première unité (unité 1) et par la suite des autres unités avec l'afflux des patients a été faite avec l'admission du premier malade le 26 mars 2020 . L'hôpital ne recevait que les malades COVID positif ou fortement suspects sur TDM thoracique transférés à partir de l'hôpital Mohamed V où le service de triage et d'unité de soins intensifs résidaient initialement .(figure 5)
- Rassemblement du circuit COVID-19 au niveau de l'hôpital Mohamed VI :l'installation de la deuxième vague en juillet avec le début du déconfinement en juillet 2020 a poussé vers une modification du circuit COVID à la ville de Tanger .La SAUV salle d'accueil des urgences vitales COVID, la salle de prélèvement des malades suspects ont été transférés du service de triage de l'hôpital Mohamed V vers l'hôpital Mohamed VI.
- Dès l'installation de l'ensemble du circuit à l'hôpital Mohamed VI , l'ensemble des malades suspects même ceux qui ne nécessitaient pas d'hospitalisation consultait au niveau de la même structure ce qui a engendré un encombrement et a entravé la prise en charge globale .



**Circuit d'un Cas possible COVID-19
Au sein du centre hospitalier régional de Tanger**

(Validé par le comité scientifique régional - Susceptible d'être modifié selon les directives du ministère de la santé)

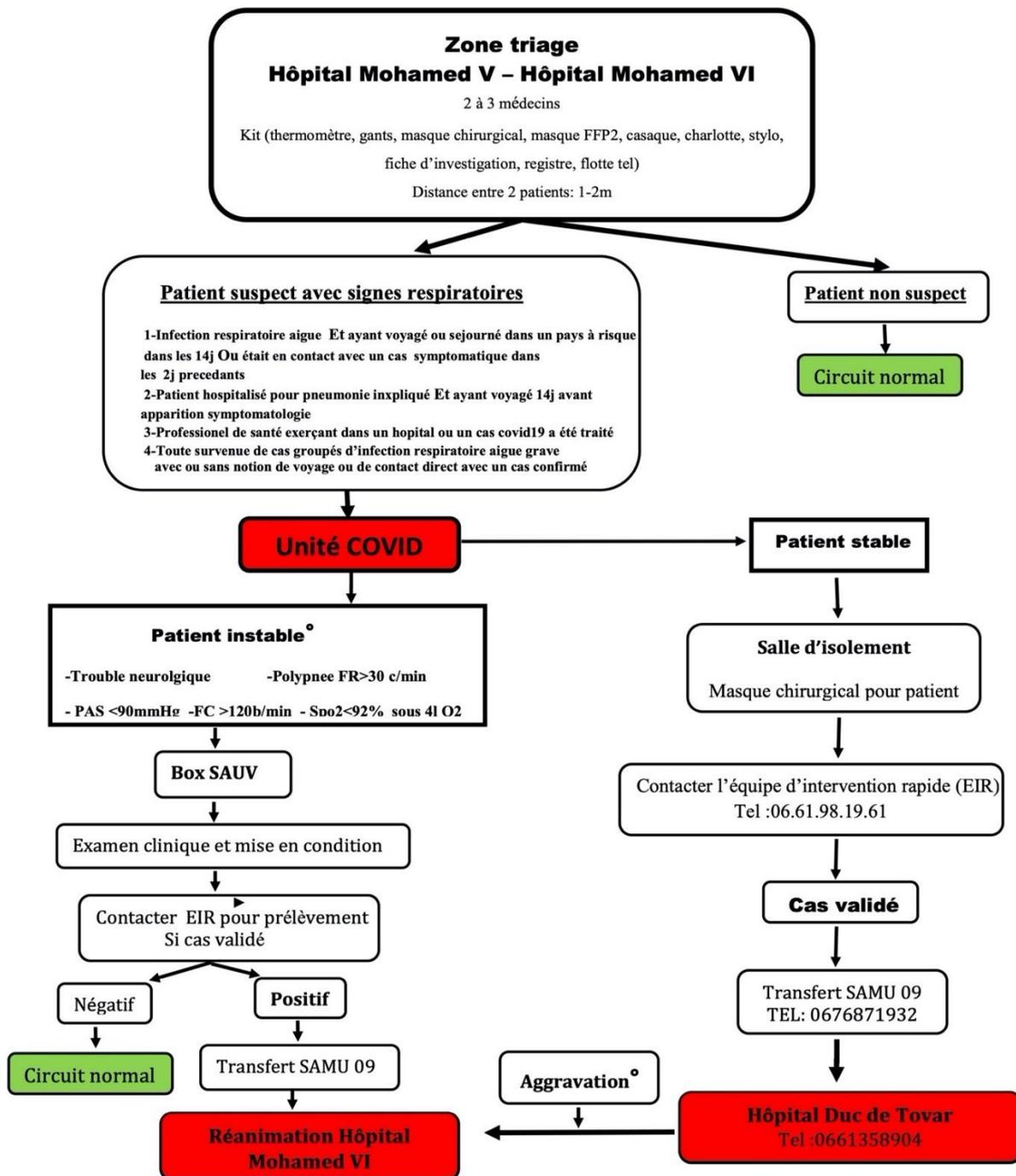


Figure 5 : Circuit de prise en charge d'un cas possible COVID-19 à Tanger (élaboré par l'équipe d'anesthésie-réanimation du CHU -TTA et du CHR Mohamed V)

III. Personnel :

Le personnel paramédical (infirmiers et aides-soignants) assurant les soins des malades COVID en réanimation était constitués du personnel de l'hôpital avant la pandémie, la majorité d'entre eux sans expérience en réanimation.

IV. Médecins :

la prise en charge médicale était assurée par des médecins internes (un seul par unité) sous la tutelle d'un médecin sénior (Réanimateur)

L'équipe senior était formé de 2 professeurs d'enseignement supérieur, un professeur assistant, 3 spécialistes en anesthésie réanimation et d'une réanimatrice médicale.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériels :

1. Cadre et type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée sur une période étalée du 26 mars 2020 au 17 septembre 2020 incluant tous les cas de covid-19 en détresse ayant été hospitalisés au service de réanimation à l'hôpital Med 6.

Toutes les données sont collectées à partir des dossiers médicaux des malades, incluant les paramètres démographiques, la conduite diagnostique, ainsi que tous les éléments de la prise en charge.

2. Critères de sélection :

2-1 Critères d'inclusions :

Inclus dans notre étude sont les patients âgés de Plus de seize ans (16) et qui ont un de ces deux critères :

- Critères virologiques : patients positifs à la COVID-19 dont le virus avait été identifié par RT-PCR sur écouvillons naso ,oropharyngé ou bien sur PDP
- Critères scannographiques : CORADS 4 ou CORADS 5

Ces patients ont été admis directement ou transférés au service de réanimation Mohamed VI depuis son ouverture le 26 mars 2020 jusqu'au 17 septembre 2020

2-2 Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude tous les patients qui avaient un dossier incomplet (clinique, biologie, imagerie) et ceux dont la prise en charge a été faite à la salle déchochage de l'hôpital Mohamed VI sans être admis au service de réanimation et les malades âgés moins de 16 ans

II. Méthodes : Méthodes de recueil et d'analyse des données :

1. Définition de cas :

La définition des cas COVID-19 a été modifiée régulièrement par le ministère de santé et évoluait avec la progression de la pandémie au Maroc.

Annexe 1 : Définition de cas par le ministère de santé : 09 mars 2020

Annexe 2 : Définition de cas par le ministère de santé : 22 mars 2020

Annexe 3 : Définition de cas par le ministère de santé : 07 avril 2020

2. Protocole thérapeutique :

- Le protocole thérapeutique adopté au sein du service s'est basé sur les recommandations de la commission scientifique du ministère de santé. (Annexe 4 –Annexe 5)
- Concernant la prise en charge des défaillances d'organes, nous nous sommes basés sur les recommandations des sociétés savantes à savoir : la SMAR et la SMMU.(Annexe 6 –Annexe 7)
- Tous les malades intubés ont été intubés après une induction en séquence rapide avec mise en place d'un système d'aspiration clos chaque fois qu'il est disponible.

3. Morbi-mortalité :

- Insuffisance rénale aigue est définie et classer selon la classification KADIGO (Figure 6) [242]
- La troponine positive est définie par une valeur supérieur à la valeur seuil du laboratoire

- L'interprétation et la classification radiologique a été faite selon COVID-19 Reporting and Data System CORADS (Figure 7) [243].
- Le syndrome de détresse respiratoire aigüe a été défini selon les critères de Berlin (Figure 8) [244]
- Ventilation mécanique prolongée a été définie par une durée supérieure à 48 heures
- Morbidité neurologique, définie par la survenue d'une aphasie ou d'un déficit moteur confirmé à l'examen clinique ou à la TDM cérébrale
- le séjour en réanimation et le séjour hospitalier
- La mortalité rapportée de toutes causes confondues .

Stade	Selon la créatinine	Selon la diurèse
1	Augmentation de la créatinine sérique de 1,5 à 1,9 x la valeur de base sur 1 à 7 jours, ou augmentation $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ sur 48 heures	< 0,5 ml/kg/h sur 6 à 12 heures
2	Augmentation de la créatinine sérique de 2 à 2,9 x la valeur de base	< 0,5 ml/kg/h sur > 12 heures
3	Augmentation de la créatinine à 3 x la valeur de base, ou augmentation de la créatinine sérique à > 354 $\mu\text{mol/l}$, ou dialyse	< 0,3 ml/kg/h pendant > 24 heures, ou anurie sur > 12 heures

Figure 6 : Classification de l'IRA selon KDIGO 2012 [242]

	Niveau de suspicion d'une atteinte pulmonaire de COVID-19	Résumé
CO-RADS 1	Non	TDM normale ou lésions non infectieuses
CO-RADS 2	Faible	Anomalies en rapport avec d'autres infections
CO-RADS 3	Indéterminé	Signes en faveur d'une infection mais pas très évocateurs de COVID-19 : VD focal , emballe septique ...
CO-RADS 4	Elevé	Verre dépoli ou Crazy paving unilatéral Condensations multimodales isolées
CO-RADS 5	Très élevé	Verre dépoli : atteinte bilatérale , périphérique , basale Verre dépoli + condensations multimodales Signe du halo inversé , dilatation Vx,condensations linéaires sous pleurales , bronchiectasie
CO-RADS 6	PCR +	

Figure 7 : Vue d'ensemble des catégories CO-RADS et du niveau de suspicion correspondant pour l'atteinte pulmonaire dans COVID-19.

Définition de Berlin du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) (ou ARDS [acute respiratory distress syndrome])

Catégorie de SDRA (ou ARDS [acute respiratory distress syndrome])	Oxygénation
Niveau de sévérité	
Modérée	200 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 300 mmHg* avec pression expiratoire positive ou ventilation en pression positive continue ≥ 5 cm H ₂ O
Modérée	100 mmHg < PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 200 mmHg avec pression expiratoire positive (PEP) ≥ 5 cm H ₂ O
Grave	PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 100 mmHg avec pression expiratoire positive (PEP) ≥ 5 cm H ₂ O
Critères cliniques	
Timing	Début dans un délai d'1 semaine après la lésion connue ou après l'aggravation des symptômes respiratoires
Imagerie (rx ou TDM du thorax)	Opacités bilatérales non complètement expliquées par les épanchements, le collapsus pulmonaire ou lobaire, ou des nodules
Origine de l'œdème	L'insuffisance respiratoire n'est pas entièrement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge liquidienne

*PaO₂ en mmHg; FIO₂ en fraction décimales (p. ex., 0,5).

ARDS/SRDA = syndrome de détresse respiratoire aiguë (acute respiratory distress syndrome); FIO₂ = Fraction d'O₂ inspirée; PaO₂ = Pression partielle en O₂ artérielle

Figure 8 : Définition de Berlin du syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA)

4. Analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel SPSS 20.0 (Inc, Chicago, IL).

L'étude de la distribution des variables a été faite par le test de Kolmogorov-Smirnov.

Les variables quantitatives de distribution non Gaussienne ont été exprimées par la médiane et les quartiles, alors que les variables quantitatives de distribution normale ont été exprimées en moyenne +/- écart type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.

La comparaison des variables quantitatives non gaussienne a été faite en utilisant le test de Mann-Whitney pour deux groupes et le teste t de student pour échantillons pour les variables de distribution normale, La comparaison des variables qualitatives a été faite en utilisant le test de Khi-2 ou le test de Fisher.

L'analyse multivariée a fait appel à la régression logistique sur un modèle incluant les paramètres dont le p était inférieur ou égal à 0,2 en analyse uni-variée.

Le degré de significativité a été fixé à un $p < 0,005$

RESULTATS

I. Description de la population étudiée :

1. Caractéristiques sociodémographiques :

1-1 Age :

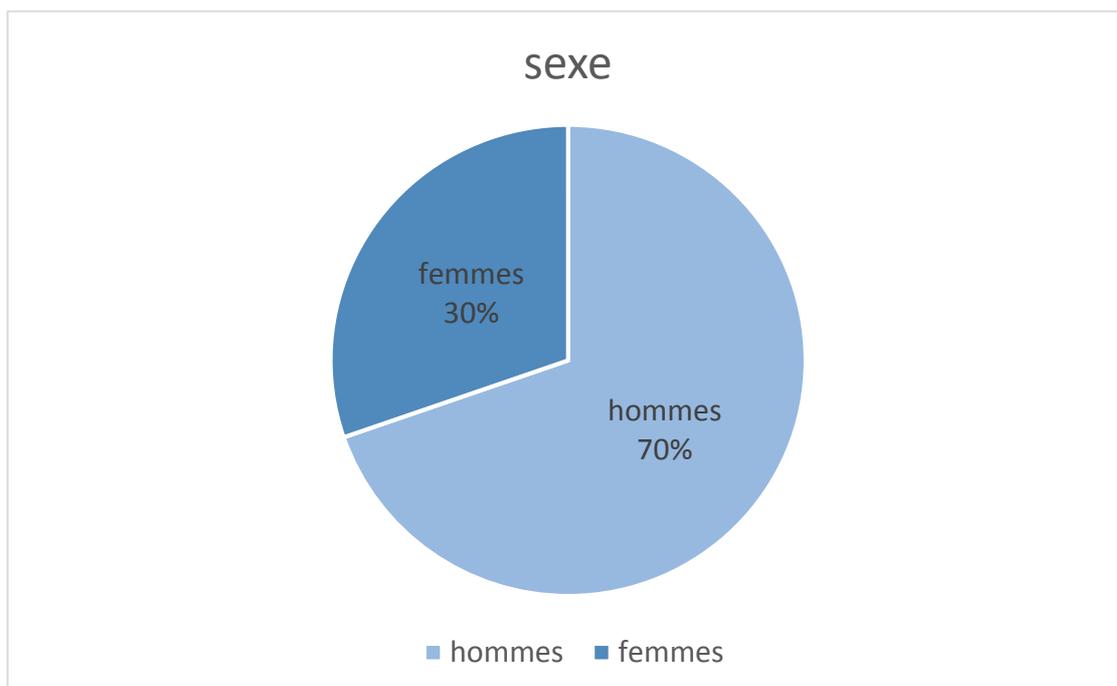
L'âge moyen des patients était de 57,12 +/- 16,24 avec un âge minimal de 19 ans et un âge maximal de 90 ans .

Tableau 1 : Répartition des tranches d'âges dans notre série

Âge	Pourcentage (n=)
<30	9,5% (21)
30-40	6,8% (15)
40-50	16,7% (37)
50-60	16,7% (37)
60-70	31,7% (70)
>70	17,6% (39)

1-2 Sexe :

Parmi les 221 patients , 62,8 % (n=152) étaient des hommes et 29,9 % (n=66) étaient des femmes .

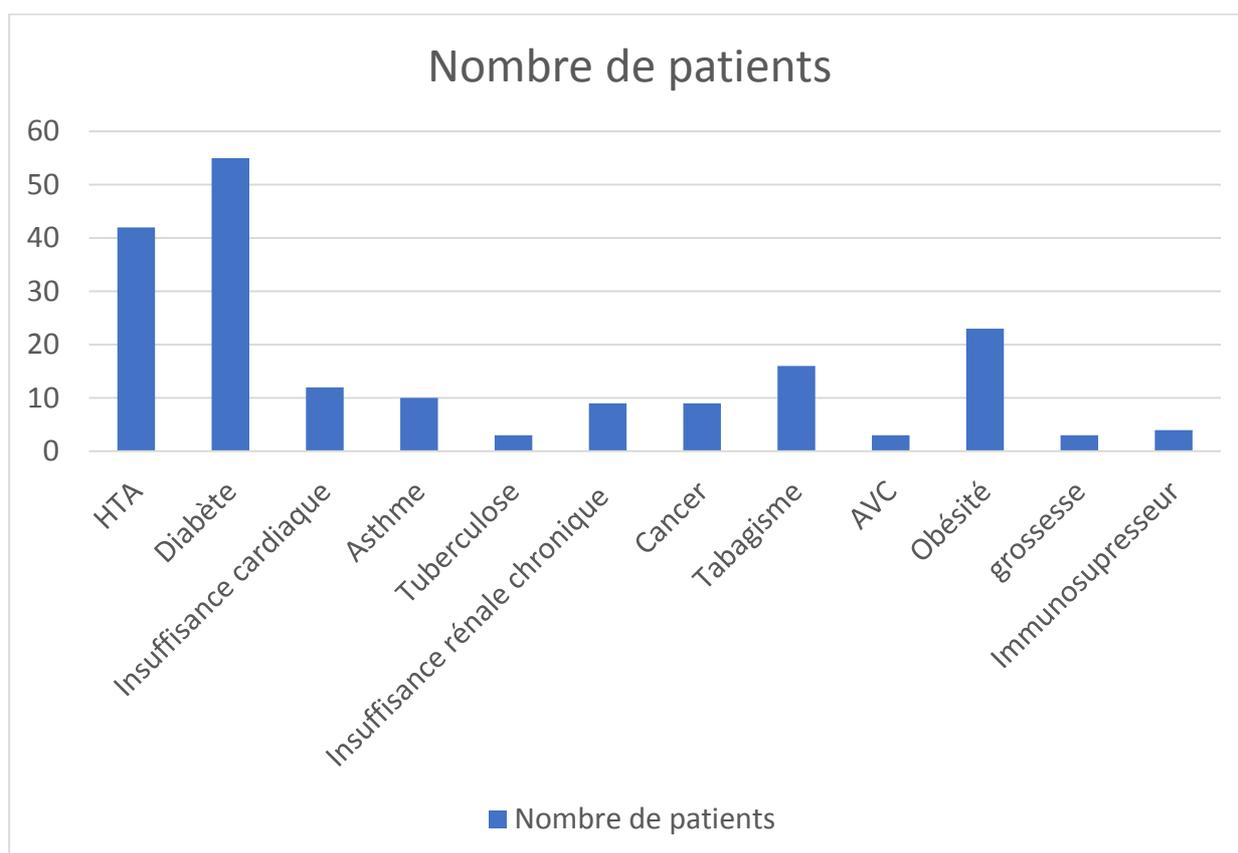


Graphique 1 : Répartition du sexe dans notre série

2. Antécédents :

Parmi les 221 patients :

- 19 % (n=42) étaient hypertendus .
- 24,9 % (n=55) des patients étaient diabétiques .
- 7,2 % (n=16) des patients étaient tabagiques .
- 4,1 % (n=9) des patients avaient un antécédent de néoplasie .
- 4,1 % (n=9) des patients étaient insuffisants rénaux chroniques .
- 10,4 % (n=23) des patients étaient obèses .
- 1,4 % (n=3) des patients avaient un antécédent d'AVC.
- 5,4 % (n=12) des patients étaient suivies pour une insuffisance cardiaque chronique.
- 4,5 % (n=10) des patients étaient suivis pour asthme .
- 1,4 % (n=3) des patients avaient un antécédent de tuberculose .
- 4,5 % (n=3) des patientes étaient enceintes .
- 1,8 % (n=4) des patients étaient sous traitement immunosuppresseur .



Graphique 2 : Diagramme en barre répartissant les antécédents des patients

3. Examen clinique à l'admission :

3-1 Début de la symptomatologie :

- Le délai médian entre la date d'hospitalisation et le début de la symptomatologie était de 7 jours [5,25 ;10,75]

3-2 État respiratoire :

- la médiane de FR chez les patients à l'admission était de 30 cpm [25 ;35] avec une FR minimale de 14 et une FR maximale de 60 cpm.
- Signes hypercapnie : 32% (n=32) des patients présentaient des signes d'hypercapnie.
- Signes de lutte : 10,9 % (n=24) des patients présentaient des signes de luttés
- SpO2 à l'air ambiant :la médiane de saturation des patients à l'air ambiant était de 80 % [70 ;88]
- SpO2 sous oxygène : la médiane de saturation des patients sous oxygène était de 93 % [85 ;96]

3-3 État hémodynamique :

- Température :la médiane de la température des malades à leur admission était de 37°C [37, 37,75] avec une valeur minimale de 36° et une maximale de 40° C
- Fréquence cardiaque : la médiane de FC était de 90 bpm [82 ;100]
- Pression artérielle :
 - PAS : la médiane était de 130 mmHg [115 ;140]
 - PAD : la médiane était de 70 mmHg [70 ;80]
 - PAM : médiane était de 92 mmHg [83,3 ;98, 3]

3-4 État neurologique :

- 76,9% (n=170) des patients avaient un GCS à 15 à l'admission .
- 5,9% (n=13) des patients avaient un GCS entre 11 et 15 .
- 2,3% (n=5) des patients avaient un GCS entre 8 et 11.
- 0,9% (n=2) des patients avaient un GCS entre 5 et 8.
- 1,4% (n=3) des patients avaient un GCS <5.

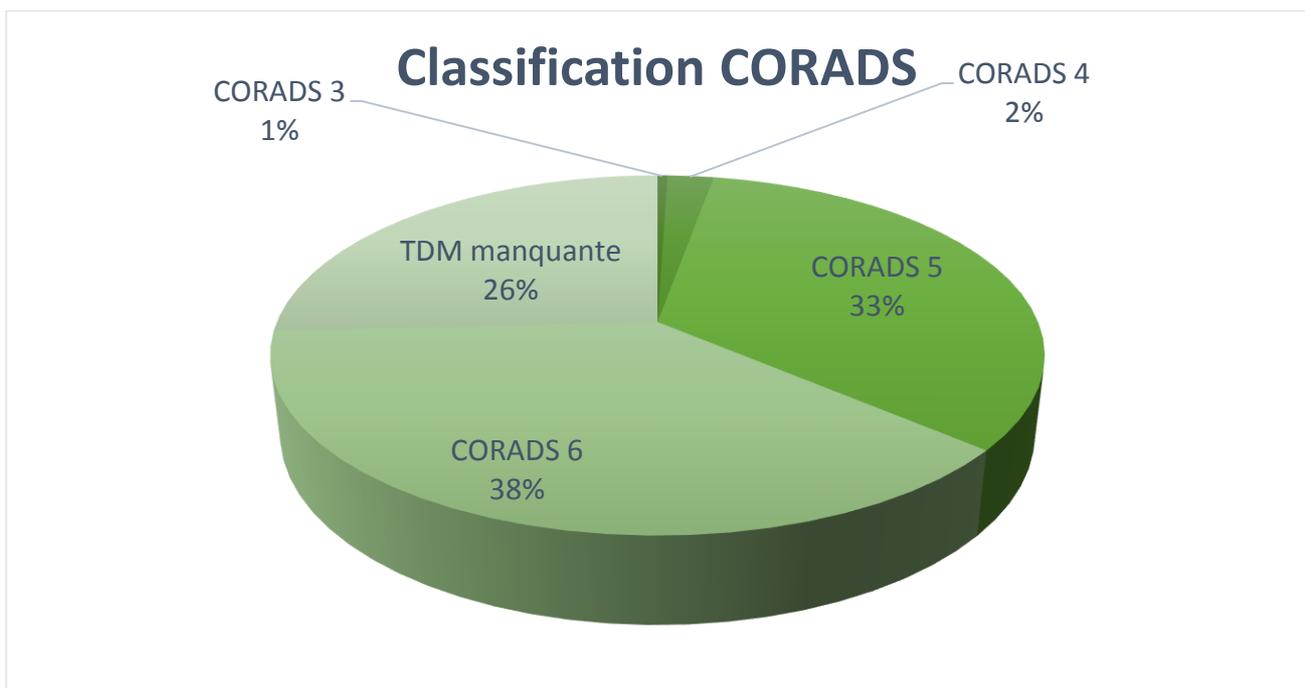
4. Explorations paracliniques :

4-1 RT-PCR :

- 54,3 % (n=120) des patients avait une PCR positif au SARS-COV2 sur prélèvements naso et oropharyngé.

4-2 TDM thoracique :

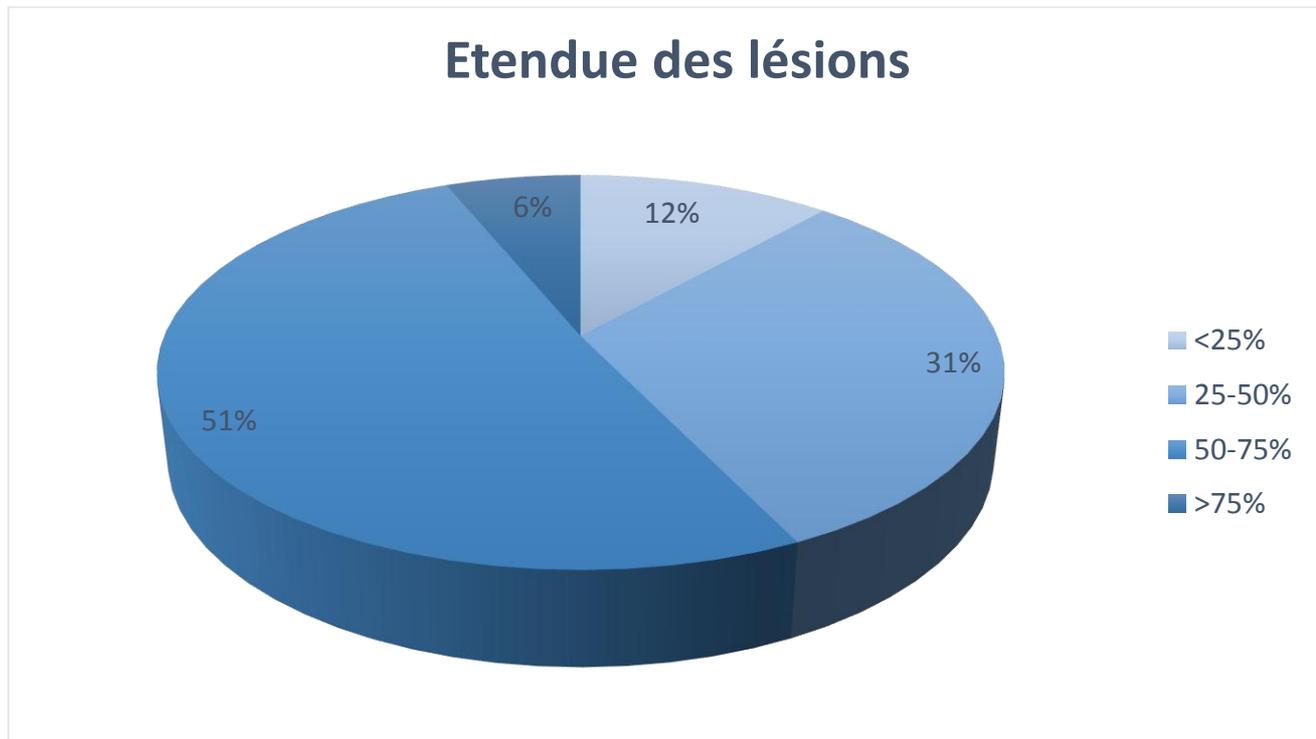
- Classification CORADS :
 - o 38 % (n=84) des patients avaient des lésions scannographiques CORADS 6
 - o 33,5 % (n=74) des patients avaient des lésions scannographiques CORADS 5
 - o 2,3 % (n=5) des patients avaient des lésions scannographiques CORADS 4
 - o 0,5 % (n=1) des patients avaient des lésions scannographiques CORADS 3



Graphique 3 : Répartition des lésions scannographiques de nos patients selon la classification CORADS

- Étendue des lésions :

- 7,7 % (n=17) des patients avaient une étendue des lésions inférieures à 25 %
- 20,8 % (n=46) des patients avaient une étendue des lésions entre 25 et 50 %
- 33,9 % (n=75) des patients avaient une étendue des lésions entre 50 et 75 %
- 4,1 % (n=9) des patients avaient une étendue des lésions dépassant 75 %



Graphique 4 : Répartition de l'étendue des lésions scannographiques de nos patients

- Embolie pulmonaire à l'admission :

- 3,2 % (n=7) des patients avaient une embolie pulmonaire confirmée sur angioscanner (4 avait un siège proximal , 3 siégeaient au niveau segmentaire)
- 7,2 % (n=16) des patients n'avaient pas d'embolie pulmonaire

- Autres lésions scannographiques :

- 63,8 % (n=141) des patients n'avaient pas de lésions scannographiques surajoutées.
- 3,2 % (n=7) des patients présentaient un emphysème .
- 2,7 % (n=6) des patients présentaient un épanchement péricardique .
- 0,5 % (n=1) des patients présentaient un OAP .

4-3 **ECG** :

- 2,7 % (n=6) des patients présentaient une fibrillation atriale

- 0,5 % (n=1) des patients présentaient un BAV

4-4 **Bilan biologique :**

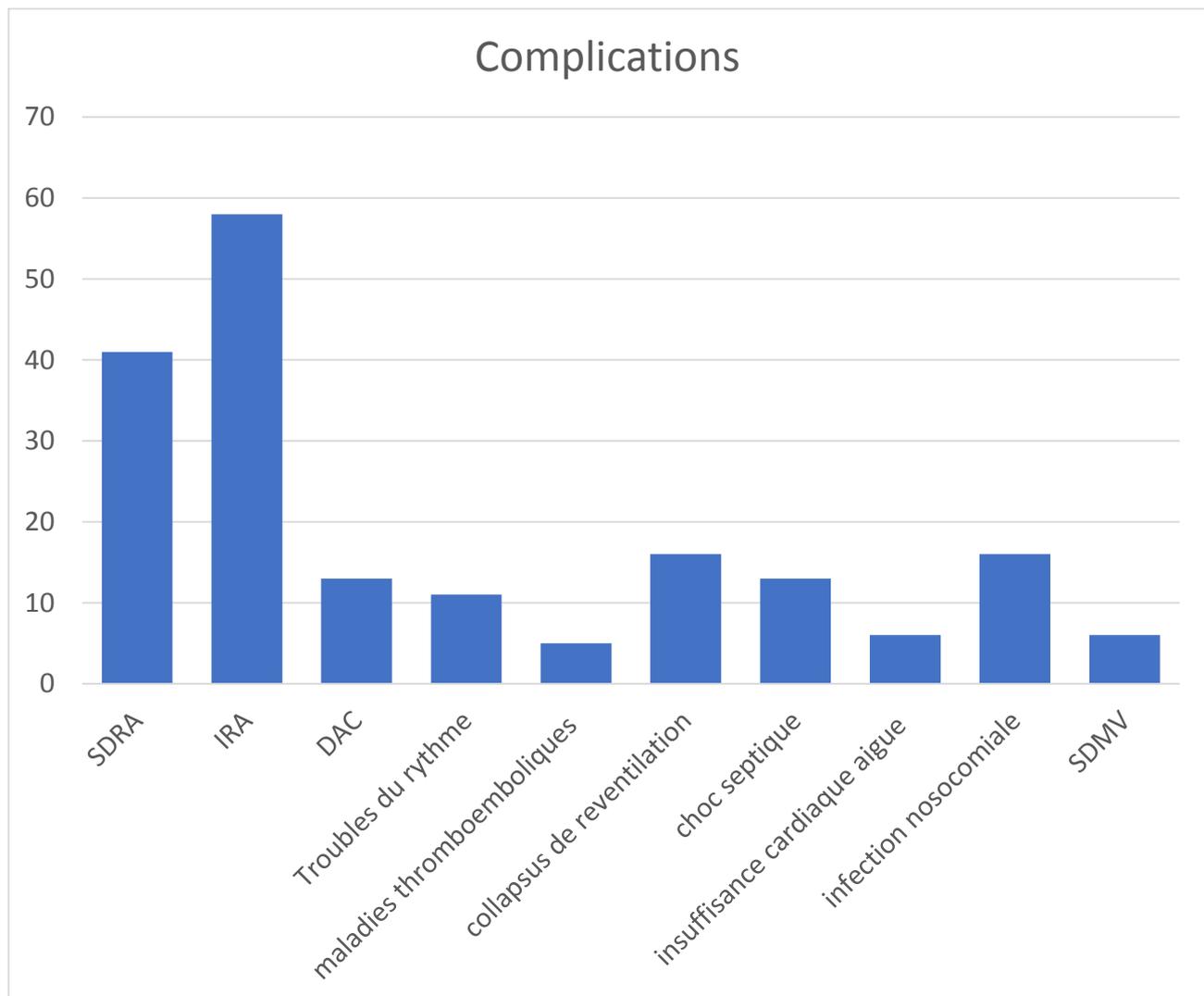
Tableau 2 : Bilans biologiques à l'admission

Bilan	Statistiques
Hb	12,45 g/dl +/- 2,20
GB	8900 /mm ³ [6300 ;13175]
PNN	9116,44 elts/mm ³ +/- 7308
Lymphocytes	1204 +/- 958,41
Plaquettes	262 000 /mm ³ {[175 000 ;354 000]}
Taux de prothrombine	86,5 % [75 ;98]
ASAT	41,5 UI/L [31,25 ;68]
ALAT	35 UI/L [22 ;57,75]
D-dimères	1619 ug/l [712 ;10000]
Urée	0,42 g/l [0,27 ;0,68]
Créatinine	10,18 mg/l [8,29 ;14,42]
Clairance de créatinine	82,82 ml/min/1,73 m ² +/-40,85
Ferritine	960,04 ug/l +/- 653
LDH	703,83 UI/l +/- 408,15
CRP	166,97 mg/l +/- 127,95
Natrémie	137,93 mmol/l +/- 6,02
Kaliémie	4,41 +/- 0,92
Troponine	4,5 % (n=10) des patients avaient une troponine positive. 26,7 % (n=59) des patients avaient une troponine négative.

5. Complications :

- SDRA :
 - 18,6 % (n=41) des patients présentaient un SDRA confirmé sur gazométrie.
 - 21,3% (n=47) des patients ne présentaient pas de SDRA sur gazométrie.
- IRA :
 - 26,2 %(n=58) des patients ont présenté une IRA durant leur séjour .
 - 73,8 %(n=163) des patients n'ont pas présenté d'IRA.
 - Le délai moyen de survenue de l'IRA était de 3,15 jours +/- 3,24.
- DAC :
 - 5,9 % (n=13) des patients ont présenté une DAC
- Troubles du rythmes :
 - 5 % (n=11) des patients ont présenté des troubles du rythme.
- Maladies thromboemboliques et accidents ischémiques :
 - 0,9 % (n=2) des patients ont présenté une embolie pulmonaire durant leurs hospitalisation .
 - 0,5 % (n=1) des patients ont présenté une TVP .
 - 0,9 % (n=2) des patients ont présenté un AVC .
- Collapsus de reventilation :
 - 7,2 % (n=16) des patients ont présenté un collapsus de reventilation au cours de leurs intubation .
- Choc septique :
 - 5,9 % (n=13) des patients ont installé un état de choc septique .
- Insuffisance cardiaque aigue :
 - 2,7 % (n=6) des patients ont présenté une insuffisance cardiaque aigue .
- Infection nosocomiale :

- 7,2 % (n=16) des patients ont présenté une infection nosocomiale documentée .
- SDMV :
 - 2,7 % (n=6) des patients ont présenté un SDMV.



Graphique 5 : Diagramme en barre répartissant les complications des patients

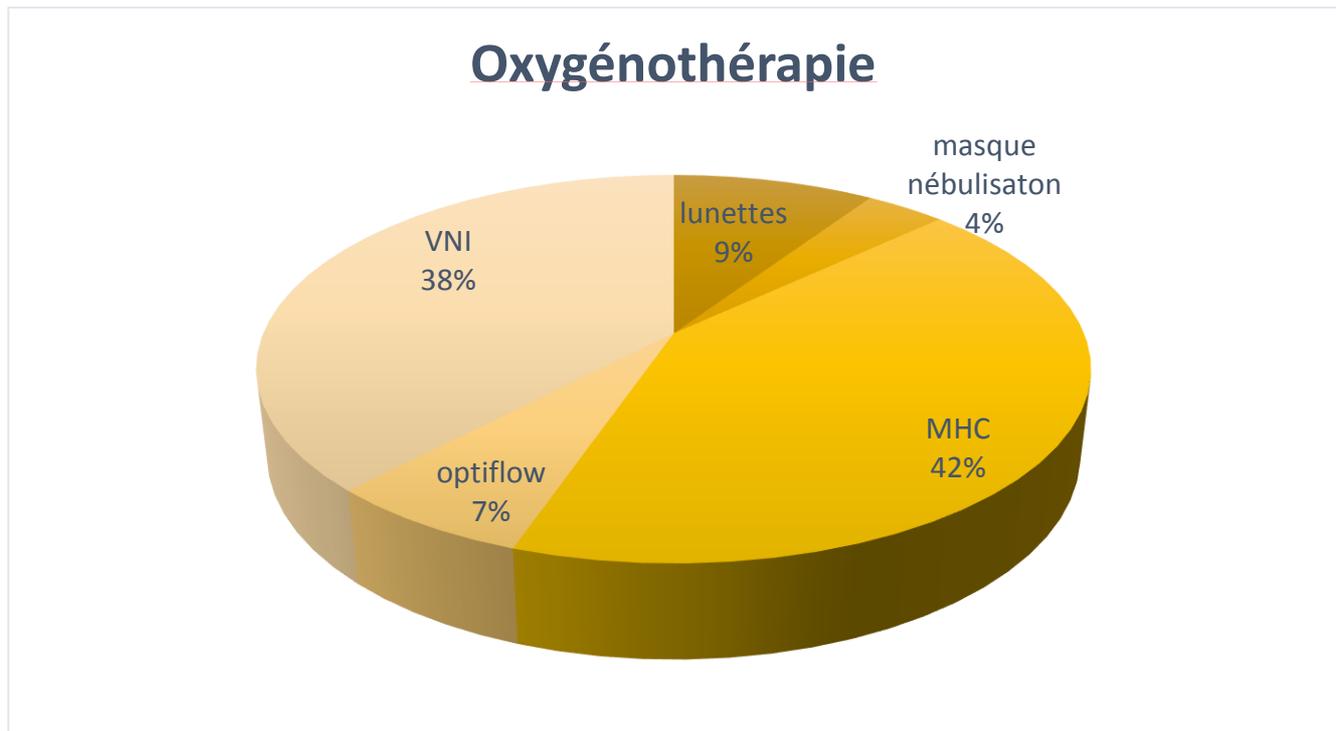
6. Modalités thérapeutiques :

La prise en charge des patients est essentiellement symptomatique ; elle se base sur le protocole défini par la commission scientifique du ministère de la santé qui a opté pour un traitement associant chloroquine/hydroxychloroquine et azithromycine plus la vitaminothérapie (zinc, Vitamine C) .

- Prise en charge ventilatoire :

o Oxygénothérapie :

- 36,7 % (n=81) des patients étaient sous masque à haute concentration.
- 33 % (n=73) des patients étaient sous VNI.
 - 25 % de ces patients ont nécessité la VNI durant les premiers 24 h.
 - 25 % de ces patients ont nécessité la VNI au-delà de 3 jours .
- 8,1 % (n=18) des patients étaient sous lunettes d'oxygène.
- 5,9 % (n=13) des patients étaient sous optiflow.
- 3,2 % (n=7) des patients étaient sous masque à nébulisation .



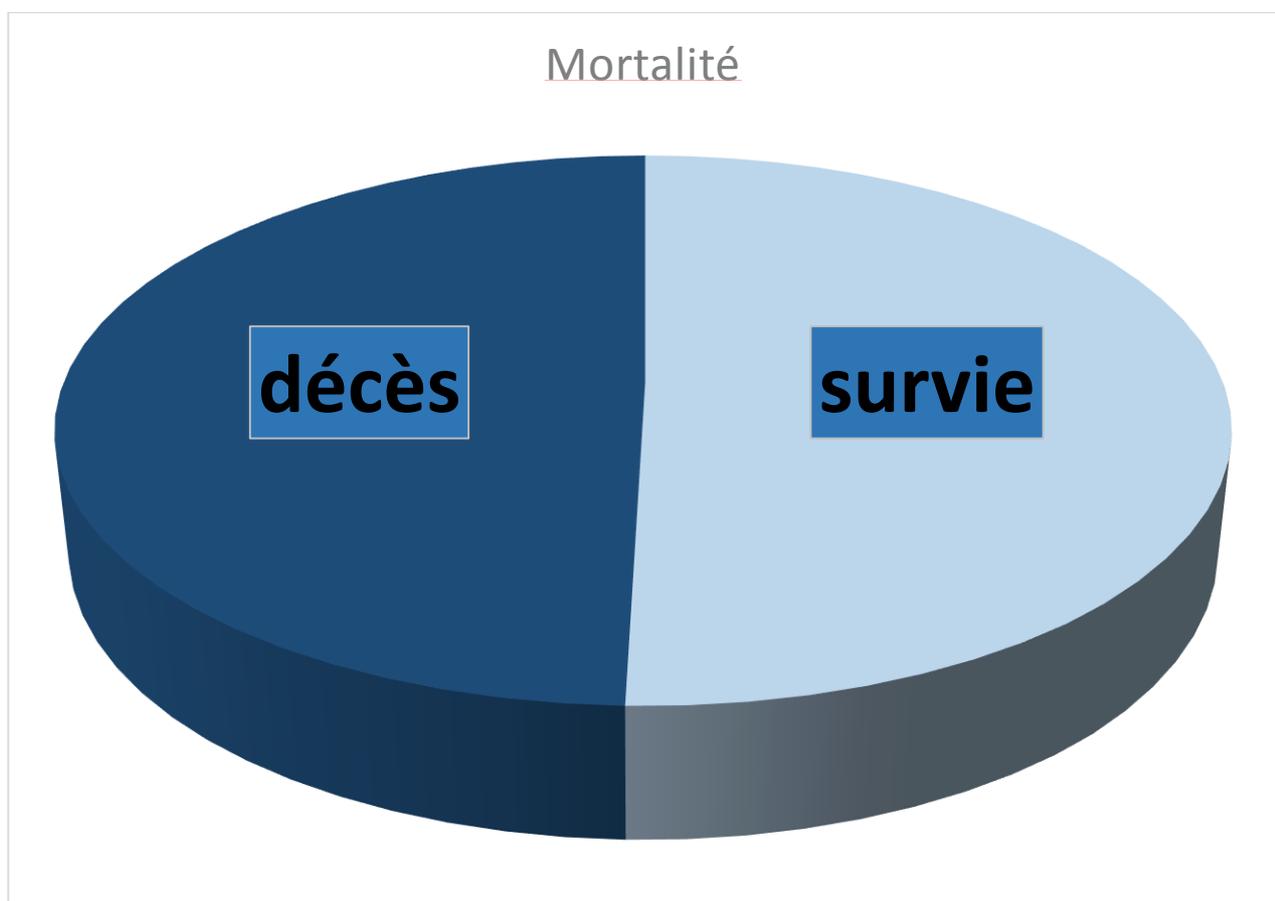
Graphique 6 : répartition des moyens d'oxygénothérapie utilisés

- Décubitus ventral :
 - Tous les malades admis à partir du 15 mai 2020 ont été mis en décubitus ventral pour des durées qui diffèrent selon la tolérance de chaque malade.
- Intubation :
 - 30,8 % (n=68) des patients ont été intubés.
 - 69,7 % (n=153) des patients n'ont pas été intubés .
 - Les malades ont été intubés à un délai moyen de 3,94 jours +/- 3,47 à partir du jour de leurs hospitalisation
 - Un seul malade (0,5%) a été extubé avec succès.
- Trachéotomie :
 - 3,2 % (n=7) des malades ont été trachéotomisés .
- Corticothérapie :
 - 74,7 % (n=165) des patients ont été mis sous corticothérapie .

- 13,1 % (n=29) des patients n'ont pas reçus de corticothérapie, c'est les premiers malades pris en charge au service .
- Anticoagulation :
 - 1,4 % (n=3) des patients n'ont pas reçu d'anticoagulants.
 - 6,3 % (n=14) des patients ont été mis sous HBPM à dose préventive .
 - 64,7 % (n=143) des patients ont été mis sous HBPM à dose curative .
 - 15,4 % (n=34) des patients ont été mis sous HNF à dose curative .
- Thérapie antivirale :
 - 10,9 % (n=24) des patients ont reçu du Lopinavir .
 - 76,9 % (n=170) des patients n'ont pas reçu d'antiviral.
- Dialyse :
 - 4,5% (n=10) des patients ont reçu au moins une seule séance de dialyse pour une IRA

7.Évolution :

- Durée d'hospitalisation :
 - o La durée médiane d'hospitalisation était de 3 jours {0 ;32}
- Décès-survie :
 - o 49,3 % (n=109) des patients hospitalisés sont décédés .
 - o 50,2 % (n=112) des patients ont été transférés vers un service d'hospitalisation après leurs stabilisation .



Graphique 7 : Taux de décès

II. Comparaison entre patients vivants et décédés :

Tableau 3 : tableau comparatif des caractéristiques sociodémographiques ,cliniques ,paracliniques , traitements reçus et évolution entre les patients vivants et décèdes

Variable	Décès (n=109)	Vivants (n=112)	P value
Caractéristiques sociodémographiques :			
Age	64,04+/-11,98	50,27+/-17,13	<0,001
Age	<30 ans	0% (0)	<0,005
	30-40 ans	13,3% (2)	
	40-50 ans	43,2% (16)	
	50-60 ans	54,1% (20)	
	60-70 ans	62,9% (44)	
	>70 ans	69,2% (27)	
sexe	Féminin	39,4% (26)	<0,005
	Masculin	54,6% (83)	
Début des symptômes	7 [5 ;10]	8,5 [7.11]	0,144
Antécédents :			
HTA	66,7% (28)	33,3% (14)	<0,005
Diabète	70,9% (39)	29,1% (16)	<0,005
Insuffisance cardiaque	66,7% (8)	33,3% (4)	<0,005
Asthme	20% (2)	80% (8)	<0,005
Tuberculose	33,3% (1)	66,7% (2)	<0,005
Insuffisance rénale chronique	55,6% (5)	44,4% (4)	<0,005
Cancer	55,6% (5)	44,4% (4)	<0,005
Tabagisme	87,5% (4)	12,5% (2)	<0,005
AVC	66,7% (2)	33,3% (1)	<0,005
Obésité	82,6% (19)	17,4% (4)	<0,005
Grossesse	0% (0)	100% (3)	<0,005
Immunosuppresseur	0% (0)	100% (4)	<0,005
Statut virologique :			
PCR	56,7% (68)	43,3% (52)	0,092

Anomalies scannographiques :			
Étendue des lésions :			
<25%	41,2% (7)	58,8% (10)	0,086
25-50%	58,7% (27)	41,3% (19)	0,086
50-75%	70,7% (53)	29,3% (22)	0,086
>75%	77,8% (7)	22,2% (2)	0,086
Autres lésions :			
Embolie pulmonaire	28,6% (2)	71,4% (5)	0,64
Emphysème	85,7% (6)	14,3% (1)	<0,005
OAP	100% (1)	0% (0)	<0,005
Épanchement péricardique	0% (0)	100% (6)	<0,005
Examen clinique à l'admission :			
État neurologique à l'admission :			
GCS à 15	50% (85)	50% (85)	0,005
GCS entre 11 et 15	92,3% (12)	7,7% (1)	
GCS entre 8 et 11	100% (5)	0% (0)	
GCS entre 5 et 8	100% (2)	0% (0)	
GCS < 5	66,7% (2)	33,3% (1)	
État respiratoire à l'admission			
FR	30 [25 ;37]	26 [23 ;30]	<0,001
Signe de luttés	95,8% (23)	4,2% (1)	<0,005
Signes d'hypercapnie	90,6% (29)	9,4% (3)	<0,005
SpO2 à l'air ambiant	75 [60,5 ;82]	85 [77 ;90]	<0,001
SpO2 sous O2	90 [84 ;94]	95 [92 ;98]	<0,001
État hémodynamique :			
Température	37 [37 ;38,1]	37 [37 ;37]	0,02
FC	90 [82,5 ;100]	90 [80 ;98]	0,34
PAS	127 [116,25 ;137,25]	130 [114 ;140]	0,72
PAD	70 [68,5 ;80]	76 [70 ;80]	0,52
PAM	90 [83 ;96]	93,3 [83 ;99]	0,38
ECG :			
BAV	100% (1)	0% (0)	0,284
FA	83,3% (5)	16,7% (1)	0,153

Bilan à l'admission :			
Hb	12,4 +/-2,4	12,44 +/-1,93	0,941
GB	9200 [6312,5 ;14850]	8300 [5902 ;12235]	0,18
PNN	10204,31 +/- 8327,11	7900,58 +/-5987,26	0,352
Lymphocytes	1310 +/- 1184,59	1087,05 +/-634,66	0,494
Plaquettes	259 500 [163000 ;349500]	269 000 [190000 ;354000]	0,60
Urée	0,5 [0,34 ;0,87]	0,3 [0,24 ;0,49]	<0,001
Créatinine	10,24 [8,3 ;16]	9,97 [8,27 ;12,8]	0,42
Clairance de créatinine	84,23+/-43,73	81,11+/-37,25	0,61
Crp	168,56+/-107,5	164,81 +/-152,15	0,861
LDH	886,37 +/- 232,62	495,21 +/-470,42	0,006
D-dimères	2610 [863 ;10000]	1082 [519,5 ;6302]	0,29
Ferritine	1142,07+/-694,1	744,9 +/-557,5	0,14
Na+	138,35 +/-6,86	137,2 +/-4,30	0,236
K+	4,57 +/-0,97	4,17 +/-0,77	0,011
Tp	85 [73 ;98]	87 [77 ;99,75]	0,38
ASAT	43,5 [33 ;73,5]	38 [27 ;54]	0,02
ALAT	36,5 [24 ;59,6]	30 [20 ;53,25]	0,13
Troponine	90% (9)	10% (1)	0,019
Complications :			
Choc septique	100 % (13)	0% (0)	<0,005
Collapsus de reventilation	93,8% (15)	6,3% (1)	<0,005
SDRA	65,9% (27)	34,1% (14)	0,014
Insuffisance cardiaque aigue	100 % (6)	0% (0)	<0,005
Troubles de rythme	81,8% (9)	18,2% (2)	0,001
DAC	100% (13)	0% (0)	<0,005
Insuffisance rénale aigue	87,9% (51)	12,1% (7)	<0,005
Délai d'IRA	2 +/-3,38	1 +/- 1,46	0,264

TVP	100% (1)	0% (0)	0,008
Embolie pulmonaire	50% (1)	50% (1)	0,008
AVC	100% (2)	0% (0)	0,008
SDMV	100% (6)	0% (0)	<0,005
PEC thérapeutique :			
Oxygénothérapie :			
Lunettes O2	5,6% (1)	94,4% (17)	<0,005
Masque nébulisation	0% (0)	100% (7)	<0,005
Masque à haute concentration	45,7% (37)	54,3% (44)	<0,005
VNI	84,9% (62)	15,1% (11)	<0,005
Délai VNI	1 [1 ;4,25]	1 [1 ;2]	
Optiflow	38,5% (5)	61,5% (8)	<0,005
Dialyse	100 % (10)	0% (0)	<0,005
Corticothérapie	56,4% (93)	43,6% (72)	<0,005

DISCUSSION

I. Caractères démographiques :

1. Âge :

L'âge élevé constitue l'un des facteurs de risque principaux de l'atteinte sévère liée à la covid-19 , du fait de la faiblesse de la réponse immunitaire chez ces patients, en effet selon des études rétrospectives menées à l'hôpital de Wuhan, l'âge moyen des patients atteints de la Covid-19 était de 55,5 ans [245] , 49ans [246],56ans [247] ce qui est comparable à l'âge moyen dans notre série qui était de 57,12.

La sévérité de l'atteinte COVID-19 chez les sujets âgés peut être expliquée par : La réduction de l'expression de l'ACE2 [248] ,l'immunosénescence/l'inflammation [249] et la présence de multi morbidité ou de fragilité.

2. Sexe :

Sur une revue systématique et méta-analyse de 14 articles publiés incluant 4659 patients on a retrouvé une prédominance des patients admis de sexe masculin (57,5%) et un taux plus élevé de mortalité plus élevé chez les hommes. Ces données sont comparable aux données de notre série (54,6% de décès chez les males comparés à 39,4% chez les femelles).

Jusqu'à présent, les mécanismes sous-jacents à l'inégalité observée entre les sexes n'ont pas été révélés ; cependant, certaines hypothèses peuvent être avancées sur la base des connaissances actuelles sur les différences entre les sexes dans les maladies virales respiratoires :

- Les modes de vie différents selon le sexe, comme le tabagisme qui est plus répandu chez les hommes que chez les femmes, sont considérés comme l'un des facteurs de risque potentiels de développer une pneumonie consécutive au COVID-19. [250]

- Les réponses innées et immunitaires sont plus intenses et plus fortes chez les femmes que chez les hommes. Les femmes peuvent donc disposer d'une arme plus efficace pour lutter contre les agents pathogènes nouveaux et infectieux, favorisant ainsi la clairance virale.
- La surexpression de l'ACE2 dans le sexe féminin expliquée par des facteurs hormonaux (œstrogène) et génétiques [251].

II. Mortalité :

1. Taux de mortalité :

Une méta-analyse incluant sept études pour les analyses des cas de maladies graves, représentant 2379 patients [252]. Les résultats de la méta-analyse du modèle à effets aléatoires ont montré que le taux de mortalité des patients atteints de maladies graves selon COVID- 19 était de 40,5 % (IC 95 % 31,2 ; 50,6, I2 = 91,8 %) ce qui est comparable au taux retrouvé dans notre structure qui est de 49%.

Ce taux de mortalité est similaire aux résultats globaux de SDRA [253]

Cependant, pour les malades intubés le taux de mortalité est de 99% (un survivant/109 décès) , un chiffre supérieur à ceux retrouvés dans les études où la mortalité chez les patients intubés était entre 82 et 84 %.[273]

Ceci peut être expliqué par : gravité d'atteinte, retard d'admission en réanimation de plusieurs malades, la fréquence du SDRA dans notre série, et secondairement par l'équipe de prise en charge qui n'est pas formée en réanimation

2. Facteurs prédictifs de mortalité :

Tableau 4 : Régression logistique montrant les facteurs prédictifs de mortalité dans notre service

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC à 95%	P value	OR	IC à 95%	P value
Age	1,064	[1,042 -1,087]	<0,001	0.109		1
Sexe féminin	0,527	[0,29-0,94]	0,032	1.53 1036		1
Début des symptômes	1	[1-1]	0.15			
HTA	2.39	[1.182-4.853]	0.015	5.81 1033		1
Diabète	3.308	[1.712-6.392]	<0.001	9.4 106		1
IC	2.11	[0.619-7.254]	0.232			
Asthme	0.241	[0.050-1.160]	0.076	<0.00001		1
Tuberculose	0.505	[0.045-5.648]	0.579			
IRC	1.28	[0.336-4.922]	0.713			
Cancer	1.28	[0.336-4.992]	0.713			
Tabac	8.03	[1.780-36.245]	0.007			1
AVC	2.05	[0.184-23.011]	0.559			
Obésité	5.647	[1.854-5.647]	0.002	<0.0001		1
RT-PCR						
Non faite	1	-	-			
Négative	1.8	[0.597-5.433]	0.296			
Positive	2.061	[1.170-3.630]	0.012			
Etendue des lésions	1.020	[1.002-1.039]	0.031	1.001		0.999
Autres lésions au scanner :						
Absentes	1	-	-			
Emphysème pulmonaire	6.11	[0.724-51.714]	0.096			
OAP	1.64	-	1			
Ep péricardique	109	-	0.999			
	<0.01	-				
Température	1.799	[1.145-2.827]	0.011	33.42		1
Fréquence respiratoire	1.073	[1.031-1.116]	<0.001	0.001		0.999

Signes d'hypercapnie	46.4	[10.046–214.312]	<0.001		
SpO2/AA	0.945	[0.922–0.968]	<0.001		
SpO2 sous MHC	0.912	[0.872–0.953]	<0.001	0.487	1
Fibrillation atriale	6.705	[0.756–59.443]	0.087		
GB	1	[1–1]	0.371		
ASAT	1	[0.998–1.003]	0.895		
ALAT	1.001	[0.994–1.008]	0.767		
LDH	1.003	[1.001–1.006]	0.015	1.102	0.999
ferritine	1.001	[1–1002]	0.143		
K	1.785	[1.129–2.823]	0.013		
urée	4.312	[1.762–10.550]	0.001		
Troponine positive	11.9	[1.471–96.364]	0.02	1.029 1025	0.999
Choc septique	9.28 1015	∅	0.998		
SDRA	2.875	[1.381–5.985]	0.005	1.31 1034	1
Insuffisance cardiaque	6.19 1015	∅	0.999		
Troubles du rythme	14.786	[2.569–85.107]	0.003	2.27 1034	1
DAC	37.15 1015	∅	0.998		
Survenue d'IRA	41.893	[11.153–157.363]	<0.001	6.56 1013	1
Complications thrombo-emboliques	1 64.61 1015	– ∅	– 1	0.109	1
TVP	4	[0.217–73.618]	0.351		
EP	64.61 1015	∅	0.999		
AVCI	74.311 1015	∅	0.999	1.53 1036	1
DV	0.294	[0.119–0.724]	0.008		
dialyse	76.667	[7.083–829.89]	<0.001	5.81 1033	1

2-1 Comorbidités :

HTA : Conformément à plusieurs méta-analyses où l'HTA a été retrouvé chez 56,8% des patients décédés , avec deux fois le risque de décès (OR= 2,5 ; IC 95% 2,07-3,09 ;P<0,00001) [254,255,256], la prévalence de l'HTA était nettement plus élevée (67,7 %) chez le groupe non survivant de notre série avec une augmentation de plus de 2,5 fois des probabilités de décès par COVID-19 chez les patients hypertendus (OR=2,39 ;IC 95% 1.18-4.8;P à 0,015) .

Diabète :Dans notre série ,le diabète a été retrouvé chez 70,9% des patients décédés par rapport à 29,1% chez les survivants .le diabète est associé à un risque de décès trois fois plus élevé (OR 3,3 ;IC 95% 1.7-6.3 ;P<0,001) résultat assez proche de celui retrouvé dans les études où le diabète était l'une des comorbidités les plus fréquentes ,retrouvés chez un quart des patients avec un risque de décès deux fois plus élevé (OR, 1,97; IC 95% , 1.7-2.3; P < .00001) [252,274,275]. Ce facteur était aggravé par la prescription des corticoïdes chez des malades dont le diabète est déséquilibré sans indication .

Tabac :Le tabac a été retrouvé comme facteur de risque (OR 8 ; IC 95% 1.7-36.2 ;P 0,007) contrairement aux études où aucune association significative n'a été retrouvée avec le tabac (OR 1.8; 95% CI, 0.8-3.8; P = 0.14) [252].Cette différence pourrait être expliquée par le fait que plusieurs malades ont été admis avec une présence préalable des complications pulmonaires liées au tabac : BPCO et emphysème pulmonaires qui sont associés à un risque de surmortalité par rapport aux malades ne présentant pas d'emphysème . cette relation n'a pas été confirmée en analyse multivariée .

Obésité : L'obésité, dans notre série, augmente le risque de décès 5 fois plus (OR 5,6 ; IC 95% 1.8-5.6 ;P 0,002) .Une métaanalyse incluant 1493 articles et 61 études

sur 270 241 patients a confirmé l'association entre l'obésité et la mortalité (OR 1.36, 95% CI 1.09-1.69, P=0.006). [277]

Maladie cardiovasculaire : Une pathologie cardiaque chez le patient n'était pas associé significativement au décès ,contrairement aux études où maladie cardiovasculaire sous-jacente exposait le malade aux conséquences graves de la COVID-19, y compris le décès (OR 3,81 ; IC 95% 2,11-6,85 ;P<0,00001) [252,255,256,91,9,114].

Les mécanismes qui sous-tendent l'association entre les maladies cardiovasculaires et COVID-19 restent à déterminer, mais ils pourraient être dus à une ischémie à la demande liée à l'infection qui évolue vers une lésion myocardique ou un dysfonctionnement myocardique et/ou à une tempête inflammatoire induite par le virus provoquant un choc et une lésion ischémique consécutive. En outre, un rapport de cas antérieur a trouvé des preuves d'une infection virale directe du myocarde [260]

Nous n'avons retrouvé aucune association signification entre l'asthme , la tuberculose ,une pathologie neurologique sous-jacente ou une insuffisance rénale chronique avec le décès (ceci peut être expliqué par le nombre de malades insuffisants rénaux chroniques pris en charge au service et par le dépistage de ces malades quand ils sont des sujets contacts et par conséquent leurs prise en charge rapide)

2-2 Clinique :

Délai d'admission :Nous avons également observé une tendance non significative suggérant que l'augmentation du délai entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital est corrélée à une plus grande probabilité de décès (OR 1 ; IC 95% 1-1 ;P 0,15)

Fièvre :La fièvre était plus fréquente chez les patients qui ont succombé au COVID-19 que chez ceux qui ont survécu. (OR 1,79 ;IC 95 % 1.14-2.8 ;P 0,011)

comparablement aux études où la fièvre à l'admission était retrouvée comme un facteur associé à une surmortalité (OR 2,9 ;IC 95 % 0,2–5,7 ;P 0,04). [276]

Fréquence respiratoire : Une FR élevée à l'admission était associée à un risque de décès plus élevé (OR 1,07 ;IC 95% 1.03–1.1 ;P<0,001). Ce résultat a été confirmé par plusieurs études où la dyspnée était associée significativement à un risque de décès plus important (OR 2,8 ;IC 95% 1.0–4,6 ;P 0,002) [276]

Saturation en oxygène : une SpO₂ à l'air ambiant élevée à l'admission était associée à un risque plus faible de décès (OR 0,94 ;IC 95% 0,922–0,96 ;P<0,001). La réponse à l'oxygène a été retrouvée comme un facteur protecteur. En effet, Fernando Mejia et Al ont retrouvé que des valeurs de saturation en oxygène inférieures à 90 % à l'admission ont été corrélées avec la mortalité, présentant un risque de décès 1,86 (IC95 % : 1,02–3,39), 4,44 (IC95 % : 2,46–8,02) et 7,74 (IC95 % : 4,54–13,19) fois plus élevé pour les SpO₂ de 89–85 %, 84–80 % et <80 %, respectivement, par rapport aux patients ayant une SaO₂ >90 %.[278]

2-3 **TDM thoracique :**

Le principal signe scannographique de gravité est l'étendue des anomalies parenchymateuses. De nombreuses études rapportent une corrélation entre l'extension des lésions et la sévérité clinique [257, 258,259]

En effet, K Li et al ont noté une forte corrélation entre le degré de sévérité radiologique et la gravité clinique des symptômes des patients infectés au SARS-CoV-2.

Ainsi, lors d'une étude comparative menée en Chine sur 25 patients de présentation clinique sévère à critique et 58 autres de symptomatologie bénigne, qualifiés de patients ordinaires dans cette étude, il a été démontré que les scores scannographiques des patients sévères / critiques étaient significativement plus élevés que ceux des patients ordinaires (11 vs 5) (P <0,001)[258].

Dans notre étude ,une étendue plus sévère des lésions scannographiques était associée avec un risque de décès élevé (OR 1,02 ; IC 95 % 1–1.03 ; P 0,03) , alors que la présence de lésions associés à type d'emphysème , d'OAP ou d'épanchement péricardique n'augmentaient pas significativement le risque de décès .

2-4 **Biologie :**

Troponine : un marqueur de lésion myocardique, la troponine était associée significativement à une surmortalité si elle était positive (OR 11,9, IC 95 %, 1,47–96,3 ; P = 0,02).Un résultat concordant avec le reste de études ou les marqueurs de lésions myocardiques était plus important chez les non survivants notamment le pro-BNP (marqueur qu'on avait pas la possibilité de doser chez nos malades)[252,91,114].

Marqueurs de l'inflammation : Dans notre étude , un taux élevé de LDH était associé significativement à un risque élevé de décès (OR 1,003 ;IC 95 % 1,001–1,006 ;P 0,015) ;un risque confirmé sur plusieurs études (+290,2 U/L, IC 95 %, 255,9–324,6 ; P < 0,00001). Il a été constaté que des taux plus élevés d'autres marqueurs inflammatoires, tels que la CRP et l'IL-6, étaient également observés dans le groupe des non-survivants [252].

Fonction rénale et hépatique : Dans notre étude un taux d'urée élevé exposait à un risque de décès 4 fois plus élevé (OR 4,31 ;IC 95 % 1,76–10,5 ;P 0,001) .Les études ont retrouvé que le taux d'urée et de créatinine étaient systématiquement plus élevés chez les patients décédés, ce qui démontre que la dégradation de la fonction rénale au moment de l'admission à l'hôpital était associée à une mortalité accrue

Notre étude n'a pas retrouvé d'association significative entre un taux élevé d'ASAT ou d'ALAT avec le décès ,contrairement aux études qui ont retrouvé que le groupe des non survivant avait une fonction rénale moins bonne comparée au survivants (ASAT , ALAT et albumine) [252].

Marqueurs de Coagulation : Les études ont également retrouvé que la mortalité était associée à une numération plaquettaire plus faible et à des taux de D-dimères élevés, suggérant une possible coagulopathie chez ces patients [252].

De plus, il a été observé que les patients du groupe de non survie étaient plus susceptibles d'avoir une numération leucocytaire plus élevée et des numérations lymphocytaires et de cellules T CD4+/CD8+ plus faibles.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que l'évaluation biologique initiale est importante pour la stratification du risque des patients atteints de COVID-19 et que ceux qui présentent des marqueurs de dysfonctionnement d'organes, d'inflammation ou de coagulopathie ont un risque accru de décès .

III. Morbidité :

SDRA : Notre étude a retrouvé que la présence d'un SDRA ,selon la définition de Berlin, augmentait de plus de 2 fois le risque de décès (OR 2,87 ;IC 95% 1,38–5,98 ;0,005).

IRA : l'installation d'une IRA durant l'hospitalisation était associé à un risque de décès 41 fois plus élevé (OR 41,89 ;IC 95 % 11,15–157,3 ;P <0,001).

Troubles du rythme : la présence de troubles du rythme multipliait le risque de décès de 14 (OR 14,7 ;IC 95% 2,56–85 ;P 0,003) .

IV. Modalités thérapeutiques :

1. Décubitus ventral :

- Dans notre structure , le DV était indiqué chez tous les patients en détresse respiratoire non améliorée par les différentes interfaces d'oxygénation non invasive .
- La durée du DV visée était de 16 h par jours, mais pouvait être limitée ou prolongée en fonction de la coopération et la tolérance du malade à la position. Cette position pouvait être optimisée par la mise en place des billots thoraciques et pelviens . Dans notre pratique, nos malades sont mis en DV systématiquement soit sous MHC, HFNC ou même sous VNI.(Illustration 6 et 7)
- Dans une série de 50 patients atteints de pneumonie COVID-19 et nécessitant une oxygénation supplémentaire lors de leur présentation aux urgences de New York, le positionnement en décubitus ventral a amélioré la saturation médiane globale en oxygène des patients. Cependant, 13 patients ont encore dû être intubés en raison d'une insuffisance respiratoire dans les 24 heures suivant leur présentation aux urgences [230].
- D'autres séries de cas de patients atteints de COVID-19 nécessitant de l'oxygène ou une NIPPV ont rapporté de manière similaire que le positionnement en décubitus ventral éveillé est bien toléré et améliore l'oxygénation [261-263],certaines séries rapportant également de faibles taux d'intubation après le positionnement en décubitus ventral[261-263] .
- Une étude prospective de faisabilité du positionnement en décubitus ventral éveillé chez 56 patients atteints de COVID-19 recevant une HFNC ou une NIPPV dans un seul hôpital italien a révélé que le positionnement en décubitus ventral pendant ≤ 3 heures était réalisable chez 84 % des patients. Une amélioration significative de l'oxygénation a été constatée pendant le positionnement en

position couchée (PaO₂/FiO₂ 181 mm Hg en position couchée contre PaO₂/FiO₂ 286 mm Hg en position couchée).

- Cependant, lorsqu'on la compare à l'oxygénation de base avant le début du positionnement en décubitus ventral, cette amélioration de l'oxygénation ne s'est pas maintenue (PaO₂/FiO₂ de 181 mm Hg et 192 mm Hg au départ et 1 heure après la remise en décubitus dorsal, respectivement). Parmi les patients mis en position couchée, il n'y avait pas de différence dans le taux d'intubation entre les patients qui maintenaient une meilleure oxygénation (c'est-à-dire les répondeurs) et les non-répondeurs [230].
- Une étude de cohorte observationnelle prospective et multicentrique menée en Espagne et en Andorre a évalué l'effet du positionnement en décubitus ventral sur le taux d'intubation chez les patients COVID19 souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë et recevant HFNC. Sur les 199 patients nécessitant une HFNC, 55 (27,6 %) ont été traités en position couchée. Bien que le délai d'intubation ait été de 1 jour (IQR 1,0-2,5) chez les patients recevant une HFNC et un positionnement en décubitus ventral contre 2 jours [IQR 1,0-3,0] chez les patients recevant uniquement une HFNC (P = 0,055), l'utilisation du positionnement en décubitus ventral éveillé n'a pas réduit le risque d'intubation (RR 0,87 ; IC 95 %, 0,53-1,43 ; P = 0,60) [261].
- Dans l'ensemble, malgré des données prometteuses, il n'est pas clair quels seront les patients hypoxémiques et non intubés atteints de pneumonie COVID-19 qui vont bénéficier du positionnement en décubitus ventral, combien de temps le positionnement en décubitus ventral doit être maintenu, ou si la technique prévient la nécessité d'une intubation ou améliore la survie [261]





Illustration 6 et 7 : Patients hospitalisés à l'hôpital Mohamed VI en décubitus ventral en ventilation spontanée sous lunettes d'oxygène .

2.Oxygénothérapie :

2-1 Patients non ventilés mécaniquement :

- Dans notre structure : à l'admission , en l'absence d'indication d'intubation immédiate , l'état du malade était stratifié par :
 - o Clinique : FR , présence de signes de luttés et la SpO2
 - o Radiologique : type de lésions scannographiques (présence de foyer de condensations)
- Si le patient ne présentait pas de signes de luttés avec une FR < 30 cycles/min , le malade était mis sous :
 - o MHC avec un débit qui variait entre 10 et 20 l/min selon l'objectif de SpO2 et la mécanique ventilatoire.
 - o Kinésithérapie incitative
- Si le patient était polypneïque avec une FR > 30 Cycles/min ou présentait des signes de luttés :
 - o HFN avec des paramètres qui variaient selon la clinique du malade et sa gazométrie
 - o Kinésithérapie incitative
- Si indisponibilité de machine d'HFN , aggravation du patient ,ou présence de lésions de condensations à la TDM thoracique :
 - o Le malade était mis sous VNI (Illustration 8) avec
 - FIO2 selon la SpO2 et la PaO2
 - AI selon le VTE (objectif de 6ml/kg)
 - PEP selon la SpO2,compliance dynamique et types de lésions scannographiques .



Illustration 8 : Patient hospitalisé à l'hôpital Mohamed VI sous VNI interface Helmet

2-2 Patients ventilés mécaniquement

- Indications d'intubation dans notre structure :
 - o Troubles neurologiques
 - o Échec des méthodes non invasive d'assistance ventilatoire : Persistance de signes de luttés , de polypnée (épuisement respiratoire)
 - o Indications autres que respiratoires
- Pour la ventilation des malades intubés : on commence par une évaluation du type SDRA (L ou H) en se basant sur la compliance du malade
 - o Si Type L : ventilation conventionnelle
 - o Si type H : ventilation protectrice : VT à 6 ml/kg avec un objectif de pression plateau < 28
- Si échec d'atteintes des objectifs sous ventilation mécanique :
 - o Mise en place des manœuvres de recrutement : pauses inspiratoire , augmentation PEP en escalier ou maintien PEP a 40 pendant 40 secondes
 - o Si échec , instauration d'une curarisation continue pendant 24 à 48h
 - o Si échec : mise du malade en décubitus ventral pendant 16 h par jour

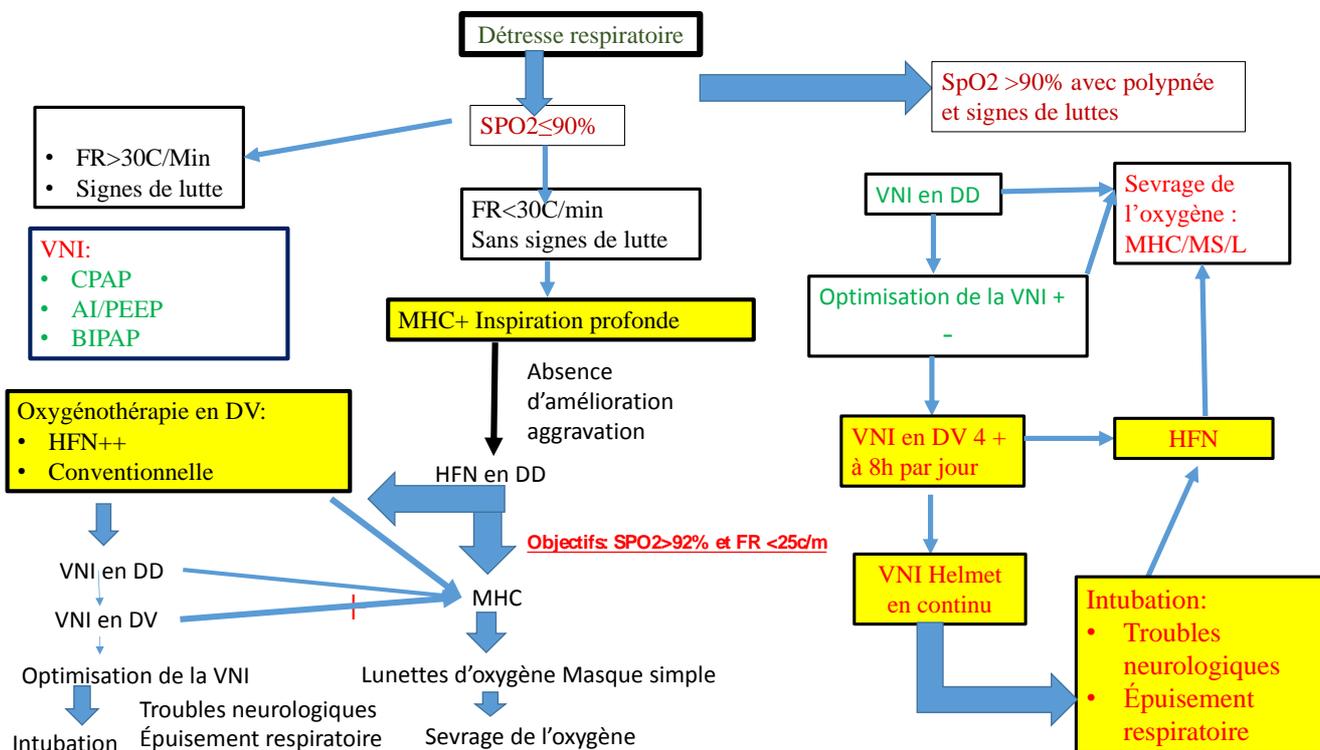
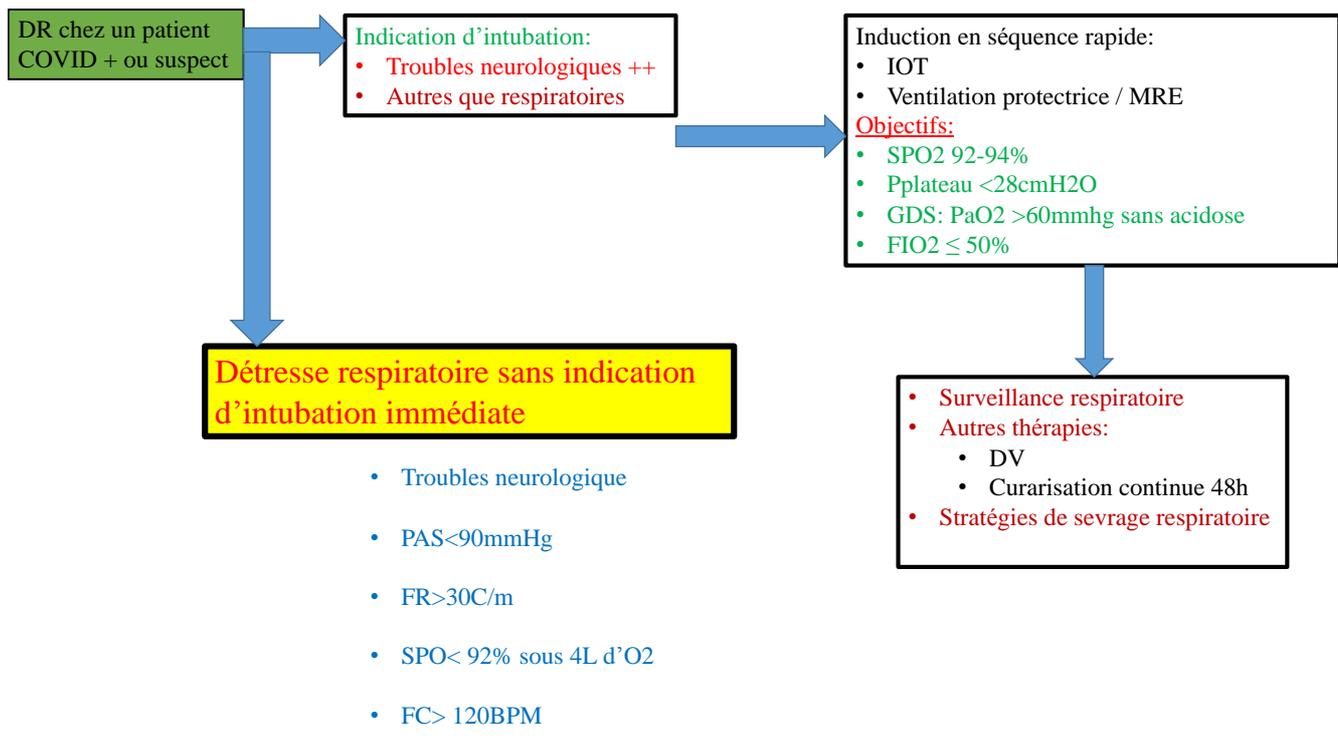
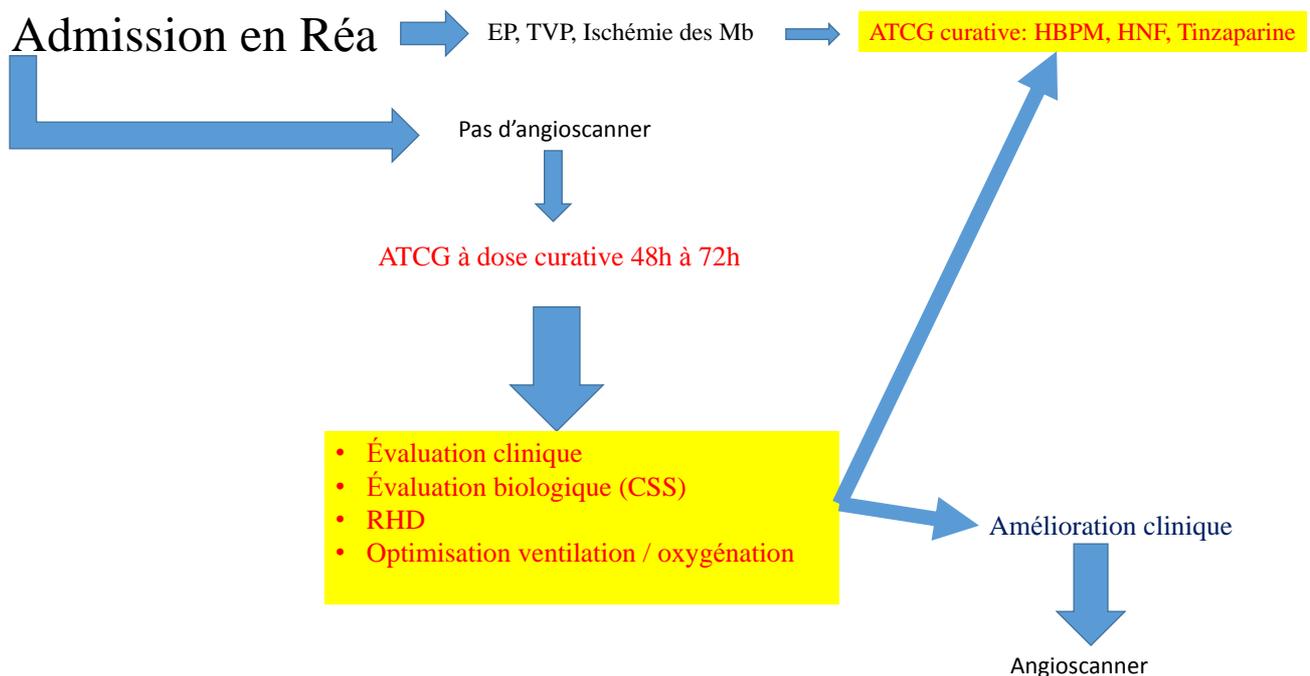


Figure 9: protocole d'assistance ventilatoire au service Y.Motiaa Aout2020

3. Anticoagulation :

- Le protocole d'anticoagulation au niveau de notre structure était axé sur une anticoagulation curative quasi systématique en l'absence de contre-indications . les indications d'anticoagulations curatives au service :
 - Présence d'embolie pulmonaire , TVP ou ischémie d'un membre à l'imagerie
 - Orage cytokinique suspecté en fonction de la clinique et du bilan biologique
 - Atteinte diffuse à la TDM thoracique
 - Tableau clinique grave d'emblée ou une aggravation secondaire



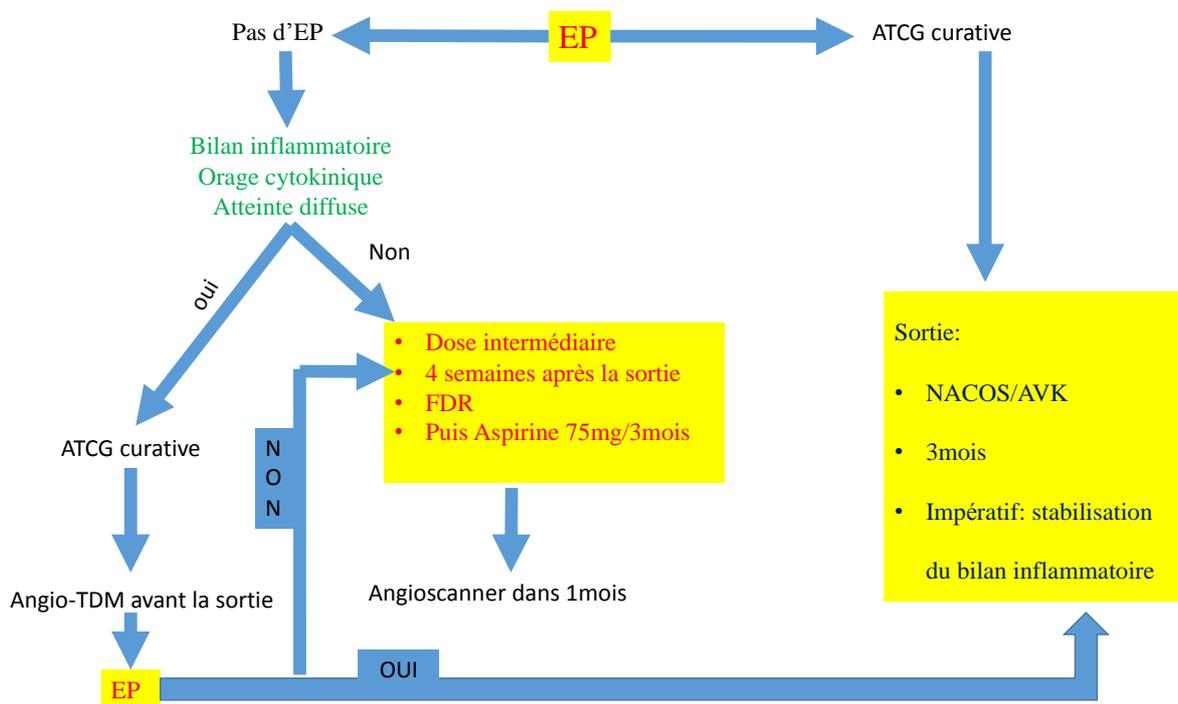


Figure 10 : Protocole d'anticoagulation dans notre service. Y.Motiaa et al Aout 2020

- Les recommandations d'anticoagulation chez les malades COVID-19 hospitalisés sont :
- Pour les patients hospitalisés atteints de COVID-19, une anticoagulation prophylactique doit être prescrite à moins qu'elle ne soit contre-indiquée (par exemple, un patient présentant une hémorragie active ou une thrombocytopénie sévère) (AIII).
 - Lorsque l'imagerie n'est pas possible, les patients COVID-19 qui présentent un événement thromboembolique ou qui sont fortement suspectés d'avoir une maladie thromboembolique doivent être traités avec des doses curatives d'anticoagulants, conformément à la norme de soins pour les patients sans COVID-19 (AIII).
 - Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander ou non l'utilisation d'agents thrombolytiques ou d'une dose d'anticoagulation plus élevée que la dose prophylactique pour la prophylaxie de la TEV chez les patients hospitalisés avec COVID-19 en dehors d'une étude clinique.
 - Trois essais internationaux (ACTIV-4, REMAP-CAP, et ATTACC) ont comparé l'efficacité de l'anticoagulation à dose thérapeutique et de l'anticoagulation à dose prophylactique dans la réduction du besoin de soutien d'organes sur 21 jours chez des adultes modérément malades ou gravement malades hospitalisés pour le traitement COVID-19. La nécessité d'une assistance organique a été définie comme le besoin d'oxygène nasal à haut débit, d'une ventilation mécanique invasive ou non invasive, d'un ou non invasive, un traitement vasopresseur ou une ECMO. Les essais ont interrompu le recrutement de patients nécessitant des soins en unité de soins intensifs au moment de l'inscription, après qu'une analyse groupée intermédiaire ait

démontré la futilité de l'anticoagulation thérapeutique dans la réduction de la nécessité d'un soutien organique et une préoccupation pour la sécurité.

- La conclusion provisoire de l'essai a retrouvé :
 - Pour les cas modérés (patients hospitalisés , sans assistance d'organes en soins intensifs) :
 - ✓ La dose curative est supérieure à la thrombophylaxie veineuse habituelle en ce qui concerne le nombre de jours sans assistance aux organes dans chaque sous-groupe de dimères.
 - ✓ effet positif sur la morbidité et la mortalité .
 - ✓ taux de saignement majeur < 2% sous anticoagulation curative
 - Pour les cas graves(patients sous assistance d'organes au niveau des soins intensifs au départ) :
 - ✓ L'héparine à dose curative n'améliore pas le délai sans support d'organe en réanimation
 - ✓ le traitement par héparine a dose intermédiaire présente moins de complications que le traitement par dose curative.
 - ✓ augmentation du taux d'hémorragies majeures et de la mortalité, mais le taux d'hémorragie majeure était dans la fourchette prévue pour les patients gravement malades sous anticoagulation thérapeutique (3,7 %).

4. Corticothérapie :

- Au niveau de notre structure , tous les patients bénéficiaient d'une corticothérapie systématique pendant 5 à 10 jours a base de dexaméthasone 6 mg/j ou methylprednisolone 1-2 mg/j
- Les patients présentant une atteinte sévère de COVID-19 peuvent développer une réponse inflammatoire systémique qui peut conduire à des lésions pulmonaires et à un dysfonctionnement des organes. Il a été proposé que les puissants effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes puissent prévenir ou atténuer ces effets délétères.
- L'étude Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) un essai multicentrique, randomisé, ouvert, mené auprès de patients hospitalisés atteints de COVID-19, a montré que la mortalité due au COVID-19 était inférieure chez les patients randomisés pour recevoir de la dexaméthasone que parmi ceux qui ont reçu les soins standard [266] .
- Les recommandations sur l'utilisation de corticostéroïdes pour le COVID-19 sont largement basées sur les données de l'essai RECOVERY. Cet essai a comparé les patients hospitalisés qui ont reçu jusqu'à 10 jours de dexaméthasone à ceux qui ont reçu les soins standard. La mortalité à 28 jours était plus faible chez les patients qui avaient été randomisés pour recevoir de la dexaméthasone que chez ceux qui avaient reçu le traitement standard.
- Ce bénéfice a été observé chez les patients qui étaient sous ventilation mécanique ou qui avaient besoin d'oxygène supplémentaire au moment de l'inscription. Aucun avantage de la dexaméthasone n'a été observé chez les patients qui n'avaient pas besoin d'oxygène supplémentaire au moment de l'inscription.

- Les corticostéroïdes utilisés dans diverses formulations et doses et pendant des durées variables chez les patients atteints de COVID-19 ont également été étudiés dans le cadre de plusieurs essais contrôlés randomisés de plus petite taille [267-271].
- Certains de ces essais ont été arrêtés prématurément en raison d'un recrutement insuffisant après la publication des résultats de l'essai RECOVERY étant donné que la taille de l'échantillon de bon nombre de ces essais était insuffisante pour évaluer leurs efficacité.
- Par contre ,dans un essai prospectif randomisé en triple aveugle portant sur 86 patients comparant la dexaméthasone 6 mg/j à la méthylprednisolone 2 mg/kg/j ,ils ont retrouvés des meilleurs résultats chez le groupe methylprednisolone avec une meilleure évolution clinique à J5 et J10 , une durée moyenne d'hospitalisation moindre ainsi qu'un recours plus faible à la ventilation mécanique [272].

V. Limites de l'étude :

Bilan biologique disponible limité : Durant les 5 premiers mois de la pandémie COVID, les bilans disponibles à l'hôpital étaient limités, notamment le bilan inflammatoire. Les bilans à notre disponibilité : hémogramme sans formule leucocytaire , bilan rénal (urée et créatinine),natrémie kaliémie , troponine (indisponible pendant certaines périodes),bilan de crase (TP , TCA), la CRP ,LDH (indisponible pendant certaines périodes). Le reste du bilan inflammatoire et de coagulation (ferritine , IL-6 , D-dimères , fibrinogène) était indisponible . À partir du 6 ème mois, et surtout après l'élargissement des capacités d'hospitalisation en réanimation dans la ville on a pu avoir la possibilité de faire le bilan inflammatoire et le bilan de crase.

GDS : Des appareils de gazométrie n'ont été acquis qu'à la fin de la durée de l'étude. Ce qui a retentit sur le diagnostic de SDRA, et l'étude de l'effet des différentes modalités d'oxygénothérapie et d'assistance ventilatoire ainsi que le DV.

Archivage des dossiers : l'hôpital Mohamed VI ne dispose pas d'un service d'archivage ce qui a causé la perte de nombreuses données et l'exclusion de plusieurs dossiers.

Logistique : plusieurs contraintes ont retentit sur le choix de la prise en charge ventilatoire des malades, notamment le nombre d'appareils d'ONHD , donc certains malades ont été mis sous VNI .

IMC non précisé : vu l'état des malades admis limitant ainsi l'utilisation de balances ainsi que l'utilisation de lits non calibrables , le poids et la taille des malades n'ont pas été précisés sur les dossiers de la plupart des malades . c'est pour ça la variable d'obésité n'a pas été bien analysé et peut expliquer en partie les résultats de l'analyse multivariée. Et que les valeurs pris en considération sont celles donner par les malades.

CONCLUSION

Dans notre série , on a retrouvé une mortalité globale de 49% avoisinant les chiffres retrouvés dans les différentes études .Cependant , dans le sous-groupe des malades ventilés ,on a retrouvé une mortalité élevée de 99 %.

Plusieurs facteurs prédictifs de mortalité ont été retrouvés dans notre travail en analyse univariée : l'âge et le sexe masculin, certains antécédents (HTA , diabète , tabac et obésité), la détresse respiratoire surtout fébrile à l'admission, l'étendue des lésions au scanner à l'admission, certains marqueurs biologiques et le développement des complications comme l'IRA et les troubles du rythme. Ces facteurs correspondent aux facteurs retrouvés dans la littérature .

Les données obtenues à partir de l'expérience de prise en charge de ces malades à l'hôpital Mohamed VI ont été pris en considération lors de l'installation de nouvelles unités de réanimation dans la ville de Tanger (services de réanimation COVID à l'hôpital de Duc de Tovar et la clinique CNSS) pour éviter les anomalies de fonctionnement et de gestion.

RESUME

Résumé :

En décembre 2019, un nouveau coronavirus a été identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables. Ce virus nommé « COVID-19 » en février 2020 par l'OMS, a été responsable d'une pandémie touchant presque 175 millions de personnes et responsables de 3,77 millions de décès à l'échelle mondiale à la date du 11 juin 2021.

Environ 5 % des patients développent un état critique caractérisé par une insuffisance respiratoire aiguë : syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une hospitalisation en réanimation.

L'objectif de ce travail est de décrire les différentes caractéristiques des malades graves atteints du COVID 19 dans la région de Tangerang et de déterminer leurs facteurs pronostic en réanimation.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique menée sur une période de 6 mois incluant tous les cas de covid-19 pris en charge au service de réanimation à l'hôpital Mohammed VI /CHU Tangerang .

Toutes les données sont collectées à partir des dossiers médicaux des malades, incluant les paramètres démographiques, la conduite diagnostique, ainsi que tous les éléments de la prise en charge.

L'étude a inclus 221 patients âgés de plus de 16 ans qui ont été pris en charge à l'hôpital Mohamed VI de Tangerang depuis son ouverture le 26 mars 2020 jusqu'au 17 septembre 2020.

Résultats :

L'âge moyen de notre série était de 57,12 ans, avec une prédominance des patients admis de sexe masculin (62,5%). Le taux de mortalité retrouvé dans notre série était de 49%.

Comparativement aux données de la littérature, plusieurs facteurs ont été identifiés comme prédictifs de mortalité en analyse univariée :

- l'âge (OR 1,06 ;IC 95% 1,042 –1,087 ;P<0,001, l'HTA (OR 2,39 ;IC95% 1.182–4.853 ;P 0,015) , le diabète (OR 3,3;IC95% 1.71–6.39 ;P<0,001) ,le tabagisme (OR8,03 ;IC95% 1,78–36,2 ;P 0,007) et l'obésité (OR 5,64 ;IC 95% 1,85–5,64 ;P 0,002), une FR (OR 1,07 ;IC 95% 1.03–1.11 ;P <0,001) et une Température élevées (OR 1,79 ;IC95% 1.14–2.82 ; P 0,011) sont associés à une surmortalité contrairement aux chiffres de saturation (OR 0,94 ;IC95% 0.922–0.968 ;P<0,001) et la réponse à l'administration d'oxygène qui sont des facteurs protecteurs.
- une étendue importante des images scannographiques exposait un risque de décès plus élevé (OR 1,02 ;IC 95% 1.0–1.039 ;P 0,031).
- Les marqueurs de souffrance myocardique (TROPONINE :OR 11,9 ;IC 95% 1,47–96,3 ;P 0,02), d'inflammation (LDH :OR 1,003 ;IC 95% 1,001–1,006 ;P 0,015) , de coagulopathie et de souffrance d'organes (UREE : OR 4,32 ;IC 95% 1,76–10,5 ;P 0,001) augmentaient le risque de mortalité.
- l'installation d'une IRA (OR 41,89 ;IC 95 % 11,15–157,3 ;P <0,001) ou de troubles de rythmes (OR 14,7 ;IC 95% 2,56–85 ;P 0,003) multipliait de manière importante le risque de décès.

Cependant aucun facteur de ces facteurs n'a été retrouvés analyse multi-variée

Concernant la prise en charge de nos malades, nous avons adapté les recommandations thérapeutiques disponibles au moment de l'étude aux ressources et matériaux qui étaient à notre disposition.

Conclusion :

Le taux de mortalité retrouvé dans notre série avoisinait les 50 % ce qui est assez semblable aux données des études, par contre dans le sous-groupe des malades intubés la mortalité est très élevée (un seul malade sevré)

Les facteurs prédictifs de mortalité retrouvés dans notre série en analyse univariée étaient concordant avec les facteurs retrouvés dans les différentes études .Par contre, aucun facteur prédictif de mortalité n'a été retrouvé en analyse multivariée. Ces résultats peuvent être expliqués par les bilans biologiques qui n'étaient pas disponibles pouvant retentir sur l'ajustement de l'ensemble de ces facteurs.

Les informations retrouvés dans cette étude , ont apportés des éléments importants de connaissances cliniques , thérapeutique et logistiques à l'arsenal de l'équipe de réanimation de la région de Tanger ; améliorant ainsi notre prise en charge globale de la pandémie au niveau de la région en l'occurrence lors de l'ouverture des deux unités de réanimation COVID à l'hôpital de Duc de Tovar et à la clinique CNSS

Abstract :

In December 2019, a new coronavirus was identified in the city of Wuhan, Hubei province in China, in patients with unexplained severe pneumonitis. This virus named "COVID-19" in February 2020 by WHO, was responsible for a pandemic affecting almost 175 million people and responsible for 3.77 million deaths worldwide as of June 11, 2021.

About 5% of patients develop a critical condition characterized by acute respiratory failure: acute respiratory distress syndrome requiring hospitalization in intensive care unit .

The objective of this work is to describe the different characteristics of critically ill patients with COVID 19 in the Tangier region and to determine their prognostic factors in the ICU.

Material and methods:

This is a retrospective descriptive and analytical study conducted over a period of 6 months including all cases of covid-19 taken care of in the resuscitation department at Mohammed VI Hospital /CHU Tangier .

All data were collected from the patients medical records, including demographic parameters, diagnostic elements, and therapeutic management.

The study included 221 patients aged over 16 years who were managed at Mohamed VI Hospital in Tangier since its opening on March 26, 2020 until September 17, 2020.

Results:

The average age of our series was 57.12 years, with a predominance of male patients admitted (62.5%). The mortality rate in our series was 49%.

Compared with the literature, several factors were identified as predictive of mortality in univariate analysis:

- age (OR 1.06;95% CI 1.042 –1.087;P<0.001, hypertension (OR 2.39;95% CI 1.182–4.853;P 0.015) , diabetes (OR 3.3;95% CI 1.71–6. 39;P<0.001) ,smoking (OR8.03;CI95% 1.78–36.2;P 0.007) and obesity (OR 5.64;CI 95% 1.85–5.64;P 0.002), a RF (OR 1.07;CI 95% 1.03–1. 11;P<0.001) and Temperature (OR 1.79;CI95% 1.14–2.82;P 0.011) are associated with excess mortality in contrast to saturation numbers (OR 0.94;CI95% 0.922–0.968;P<0.001) and response to oxygen administration which are protective factors.
- A large extent of CT images was associated with a higher risk of death (OR 1.02;95% CI 1.0–1.039;P 0.031).
- Markers of myocardial injury (TROPONINE:OR 11.9;95% CI 1.47–96.3;P 0.02), inflammation (LDH:OR 1.003;95% CI 1.001–1.006;P 0.015), coagulopathy and organ injury (UREE: OR 4.32;95% CI 1.76–10.5;P 0.001) increased the risk of death.
- The development of ARF (OR 41.89; 95% CI 11.15–157.3; P <0.001) or rhythm disorders (OR 14.7; 95% CI 2.56–85; P 0.003) significantly increased the risk of death.
- However, none of these factors were found in the multi-variate analysis.

Concerning the management of our patients, we adapted the therapeutic recommendations available at the time of the study to the resources and materials at our disposal.

Conclusion:

The mortality rate found in our series was close to 50%, which is quite similar to the data of the studies, on the other hand in the subgroup of intubated patients the mortality is very high (only one patient survived)

The predictive factors of mortality found in our series in univariate analysis were concordant with the factors found in the different studies, but no predictive factor of mortality was found in multivariate analysis. These results can be explained by the biological assessments which were not available and which could have an impact on the adjustment of all these factors.

The information obtained in this study has brought important elements of clinical, therapeutic and logistical knowledge to the arsenal of the ICU team in the region of Tangier, thus improving our overall management of the pandemic in the region and in the creation of the two COVID-ICU units at the Duc de Tovar hospital and the CNSS clinic.

ملخص:

في ديسمبر 2019 ، تم التعرف على فيروس كورونا جديد في مدينة ووهان بمقاطعة هوبي في الصين ، لدى المرضى الذين أصيبوا بالتهاب رئوي حاد غير مبرر. كان هذا الفيروس الذي أطلق عليه اسم " كوفيد -19 " في فبراير 2020 من قبل منظمة الصحة العالمية ، مسؤولاً عن وباء أصاب ما يقرب من 175 مليون شخص و 3.77 مليون حالة وفاة في جميع أنحاء العالم إلى حدود 11 يونيو 2021.

يعاني حوالي 5٪ من المرضى من حالة حرجة تتميز بفشل تنفسي حاد: متلازمة الضائقة التنفسية الحادة التي تتطلب الدخول إلى مصلحة الإنعاش.

الهدف من هذا العمل هو وصف الخصائص المختلفة للمرضى المصابين بالحالات الحادة من فيروس كوفيد -19 في جهة طنجة وتحديد عوامل الإنذار الخاصة بهم في العناية المركزة.

الوسائل و الطرق

يتعلق الأمر بدراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي أجريت على مدى 6 و التي همت جميع حالات كوفيد -19 التي تم علاجها في وحدة العناية المركزة في مستشفى محمد السادس / المستشفى الجامعي بطنجة. تم جمع جميع البيانات من السجلات الطبية للمرضى ، بما في ذلك المعايير الديموغرافية ، والإجراءات التشخيصية ، وكذلك جميع عناصر الرعاية.

وشملت الدراسة 221 مريضا البالغة أعمارهم 16 سنة فما فوق و الذي تم علاجهم بمستشفى محمد السادس بطنجة منذ افتتاحه في 26 مارس 2020 حتى 17 سبتمبر 2020.

النتائج:

كان متوسط عمر سلسلتنا 57.12 سنة ، مع وجود أغلبية للمرضى الذكور (62.5٪). كان معدل الوفيات الموجود في سلسلتنا 49٪.

مقارنة بالبيانات الواردة في مختلف الدراسات ، تم تحديد العديد من العوامل كمؤشرات للوفيات في التحليل أحادي المتغير:

- العمر (OR 1,06 ; IC 95% 1,042 -1,087 ; P<0,001) ، ارتفاع ضغط الدم (OR 2,39 ; IC95% 1,71-6,39 ; P<0,001) ، مرض السكري (OR 3,3 ; IC95% 1,71-6,39 ; P<0,001) ، التدخين (OR 5,64 ; IC 95% 1,85-5,64 ; P 0,007) والسمنة (OR 8,03 ; IC95% 1,78-36,2 ; P 0,007) ، ودرجة الحرارة المرتفعة (OR 1,07 ; IC 95% 1.03-1.11 ; P <0,001) .
- مرتبطة بزيادة معدل الوفيات ، على عكس أرقام التأكسج النبضي (OR 1,79 ; IC95% 1.14-2.82 ; P 0,011)
- والاستجابة للأكسجين الذين يعتبرون عوامل حماية. (OR 0,94 ; IC95% 0.922-0.968 ; P<0,001)

• درجة الإصابة في المقاطع الإشعاعية يعتبر عاملاً يزيد من خطر الوفاة (OR 1,02 ; IC 95% 1.0-1.039; P 0,031).

• علامات تضرر القلب البيولوجية (OR 11,9 ; IC 95% 1,47-96,3 ; P 0,02) ، الالتهاب (UREE : OR 1,003 ; IC 95% 1,001-1,006 ; P 0,015) ، التخثر وتلف الأعضاء (LDH : OR 4,32 ; IC 95% 1,76-10,5 ; P 0,001) عوامل يزيدون من خطر الوفاة.

○ الفشل الكلوي الحاد (OR 41,89 ; IC 95 % 11,15-157,3 ; P <0,001) واضطرابات نبضات القلب (OR 14,7 ; IC 95% 2,56-85 ; P 0,003) يزيدون بشكل كبير من خطر الوفاة.

بنينا ، لم يتم العثور على أي عامل من هذه العوامل في التحليل متعدد المتغيرات

فيما يتعلق بتدابير علاج مرضانا ، قمنا بتكييف توصيات العلاج المتاحة في وقت الدراسة مع الموارد والمواد المتاحة لنا.

خلاصة:

كان معدل الوفيات الموجود في سلسلتنا حوالي 50٪ وهو مشابه تمامًا لبيانات الدراسات ، ومن ناحية أخرى في

المجموعة الفرعية للمرضى الذين تم تنبئهم ، يكون معدل الوفيات مرتفعًا جدًا (نجاة مريض واحد)

كانت العوامل التنبؤية للوفيات الموجودة في سلسلتنا في التحليل أحادي المتغير متوافقة مع العوامل الموجودة في الدراسات

المختلفة ، ومن ناحية أخرى ، لم يتم العثور على مؤشر للوفيات في التحليل متعدد المتغيرات. يمكن تفسير هذه النتائج بعدم توفرنا

على بعض التحاليل البيولوجية والتي يمكن أن تؤثر على دراسة هذه العوامل.

جلبت المعلومات الموجودة في هذه الدراسة عناصر مهمة من المعرفة السريرية والعلاجية واللوجستية إلى ترسانة فريق

الإنعاش في منطقة طنجة ؛ وبالتالي تحسين إدارتنا الشاملة للوباء على المستوى الإقليمي ، و خاصة أثناء افتتاح وحدتي إنعاش كوفيد

في مستشفى Duc de Tovar وفي عيادة CNSS

ANNEXES

Annexe 1 : Définition de cas par le ministère de santé : 09 mars 2020

ROYAUME DU MAROC

Ministère de la Santé

DIRECTION DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE
ET DE LUTTE CONTRE LES MALADIES



المملكة المغربية
+٠٧٨٤٤١١٤٧٠٤٥
وزارة الصحة
+٠٤٠٤٠٤٠٤١١٤٧٠٤٥
مديرية علم الأوبئة ومحاربة الأمراض
+٠٤٠٤٠٤٠٤١١٤٧٠٤٥

**Mise à jour de la définition de cas d'infection au SARS-CoV-2
(COVID-19) 09/03/2020**

Un cas possible de COVID-19 sera évoqué devant l'une des 4 situations suivantes :

1. Toute personne présentant une infection respiratoire aiguë (IRA) ;

Et

 - Ayant voyagé ou séjourné dans un pays enregistrant une transmission communautaire ou locale du virus*, dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes ;

Ou

 - Était en contact avec un cas confirmé d'infection par le SARS-CoV-2, deux jours avant et pendant que ce dernier était symptomatique ;
2. Toute personne hospitalisée pour pneumonie non expliquée par d'autres étiologies possibles et, ayant voyagé ou séjourné à l'étranger, dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes.
3. Tout professionnel de santé exerçant dans un hôpital où un cas de COVID-19 est pris en charge, ou dans un laboratoire ayant manipulé des prélèvements d'un cas confirmé de COVID-19, qui présente une pneumonie sans signes en faveur d'autres étiologies possibles.
4. Toute survenue de cas groupés d'infections respiratoires aiguës graves, avec ou sans notion de voyage ou de contact avec un cas confirmé de COVID-19, doit être signalée et investiguée.

Cas confirmé :
Cas possible avec un prélèvement indiquant la présence de SARS-CoV-2 par des techniques de biologie moléculaire, au niveau d'un laboratoire agréé par le Ministère de la Santé.



1

Cas exclu :

Cas possible avec un prélèvement négatif au SARS-CoV-2.

- a- Les pays de transmission communautaire du virus à l'heure actuelle sont : la Chine, la Corée du Sud, l'Iran, et l'Italie et Singapour ;**
- b- Les pays de transmission locale du virus à l'heure actuelle sont : la France, l'Allemagne, l'Espagne, la Suisse, le Royaume Uni, les Pays-Bas, la Belgique, la Norvège, la Suède et le Japon.**

- Le médecin doit signaler tout cas possible à l'Unité de Veille, de Sécurité Sanitaire et de Santé-Environnement de la délégation provinciale de la santé, qui procède à la notification du cas au Service de Santé Publique de la Direction Régionale de la Santé ;
- Le signalement par les médecins peut se faire via le numéro économique *Allo-veille*, qui reprendra le même circuit en matière de validation ;
- **La vérification de la définition de cas, y compris les zones géographiques concernées par la liste « b » des pays, doit se faire avec la personne de garde au niveau du CNOUSP ;**
- Une fois le cas est validé définitivement comme cas possible, l'investigation épidémiologique et virologique doit être déclenchée.



Annexe 2 : Définition de cas par le ministère de santé : 22 mars 2020

ROYAUME DU MAROC

Ministère de la Santé

DIRECTION DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE
ET DE LUTTE CONTRE LES MALADIES

المملكة المغربية
+٥XIIΛΞ+ I ΗCΥOΞΘ
وزارة الصحة
+٥C٥L٥O+ I +٨٨OΞ
مديرية علم الأوبئة و محاربة الأمراض
+٥CΦ%٥ I +٥IC٥E%+ Λ L٥O٥ϕ X +C%E٥I

Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2**(COVID-19)**

Mise à jour du 22/03/2020

Cas possible

Un cas possible de COVID-19 est évoqué dans l'une des situations suivantes :

1. Personne, vivante ou décédée, présentant ou ayant présenté une infection respiratoire aiguë (IRA) ;

ET

Ayant été en contact avec un cas confirmé d'infection par le SARS-CoV-2, deux jours avant et pendant que ce dernier était symptomatique ;

OUAyant voyagé ou séjourné dans une zone à risque¹, dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes ;**OU**

Ayant été en contact avec une personne ayant séjourné dans une zone à risque, dans les 14 jours suivant le retour de celle-ci ;

2. Personne avec ou sans notion de voyage ou de séjour dans une zone à risque, présentant une infection respiratoire aiguë **sévère**, en l'absence d'une étiologie évidente ;
3. Groupe de personnes présentant une IRA (*après validation auprès du CNOUSP*).

Cas confirmé

Toute personne avec un prélèvement confirmant l'infection au SARS-CoV-2 par RT-PCR, au niveau d'un laboratoire agréé par le Ministère de la Santé.

Cas exclu

Toute personne avec un prélèvement négatif au SARS-CoV-2.

Cas guéri

Tout cas probable ou confirmé est déclaré guéri après :

- Amélioration du tableau clinique ;
- Et apyrexie pendant 3 jours consécutifs ;
- Et deux (2) prélèvements réalisés à 24 heures d'intervalle et testés négatifs par RT-PCR.

¹ Voir liste des zones à risque

Annexe 4 : Recommandations du ministère de santé pour la prise en charge des infections COVID-19 : 24 mars 2020

ANNEXE 1

Recommandations de prise en charge des infections à coronavirus de COVID-19

1. Protocoles thérapeutiques :

▪ Traitement de première intention :

Chloroquine (Nivaquine) 500 mg X 2/j, pendant 10 jours **Ou** Sulfate d'hydroxy-chloroquine (Plaquinine) 200 mg X 3/j pendant 10 jours
En association avec l'Azithromycine: 500 mg à J1, puis 250 mg /jour de J2 à J7.

▪ Traitement de deuxième intention :

L'association Lopinavir/Ritonavir: 400mg X 2 par jour pendant 10 jours.

▪ Antibiothérapie : Non systématique, indiquée si surinfection bactérienne.

Amoxicilline + acide clavulanique, 3g par jour,
Ou Moxifloxacin 400mg/j en une seule,
Ou Levofloxacin 500 mg/j en une seule prise.

▪ Nébulisation: à utiliser si besoin, avec les précautions nécessaires en matière de prévention des infections liées aux soins.

▪ Héparine à bas poids moléculaire : Si alitement.

2. Bilan à réaliser pour les patients en dehors de la réanimation

- Bilan minimal à l'admission : NFS, CRP, Glycémie, urée, créatininémie, transaminases, ECG, Radiographie thoracique ;
- Les cas bénins ou modérés doivent bénéficier d'une surveillance médicale biquotidienne ;
et obligatoire pour détecter précocement tout signe d'aggravation.
- Les éléments de surveillance doivent être obligatoirement notifiés sur le dossier patient.

3. Critères de transfert en réanimation des cas initialement bénins ou modérés : devant la présence d'un seul des critères suivants :

- Troubles neurologiques: troubles de la conscience ;
- Polypnée: FR> ou égale à 30 cycles par min ;
- TA systolique <90 mm-Hg ;
- Fréquence cardiaque: >120 bat/min ;
- Saturation en oxygène <92 % sous 4l/min d'O2.

NB : Nécessité de chariot de déchoquage avec traitement et équipement nécessaires. Le protocole thérapeutique des cas de COVID-19 en réanimation sera précisé ultérieurement au sein d'un sous-groupe de réanimateurs.

4. Tests de diagnostic rapide : Le comité recommande la mise à disposition des tests rapides antigéniques pour rendre plus facile et plus rapide la confirmation du diagnostic.

Tableau récapitulatif du suivi moléculaire et sérologique d'un cas confirmé

Jours de prise en charge	Tests à réaliser		Objectif	Déclaration de la guérison
	Sérologie	Moléculaire		
J1	Oui	Non	Suivi de la séroconversion	
J9	Non	1 ^{er} contrôle	Contrôle de la guérison	Si les 2 tests sont négatifs
J10	Oui	2 ^{ème} contrôle		
J14	Non	1 ^{er} contrôle	Contrôle de la guérison si le test à J9 ou à J10 n'est pas négatif	Si les 2 tests sont négatifs
J15	Oui	2 ^{ème} contrôle		
J24	Si sortie à J10	Non	Suivi de la séroconversion	
J29	Si sortie à J15	Non	Suivi de la séroconversion	Augmentation des IgG – Baisse des IgM

4. Prise en charge des contacts du cas confirmé

- Après la détection d'un cas possible, tous ses contacts sont identifiés et classés selon le niveau de risque d'exposition.
- Tous les contacts doivent être confinés durant 14 jours, quel que soit leur niveau de risque, dans des structures dédiées et surveillées par l'autorité.
- Un test de dépistage (PCR ou test rapide antigénique) doit être réalisé au 4^{ème} jour, à compter du dernier contact.
- Le traitement des **contacts symptomatiques** doit être démarré avant même le résultat de laboratoire (selon la logique « Cas possible »).
- Les contacts asymptomatiques bénéficieront d'un test de dépistage au 4^{ème} jour de leur confinement ; néanmoins, un traitement sera démarré dans les deux situations suivantes :
 - Traitement prophylactique de 5 jours, pour les contacts à **risque élevé** ;
 - Traitement curatif de 10 jours, pour les contacts **présentant une comorbidité** : âge supérieur à 65 ans, hypertension artérielle, diabète compliqué, obésité morbide, insuffisances d'organes et cancers (après avoir éliminé les contre-indications et en respectant les règles d'usage).
- Les contacts asymptomatiques, à risque modéré ou faible et sans comorbidité, dont le test de dépistage du 4^{ème} jour s'est révélé négatif, doivent rester en confinement avec surveillance sanitaire et respect des mesures barrière et des règles d'hygiène d'usage.

5. Suivi de pharmacovigilance

Tout patient bénéficiant d'un traitement de première ou de deuxième intention doit bénéficier d'une surveillance active des effets indésirables, selon les normes de pharmacovigilance, en utilisant la fiche en vigueur.



6. Protocole thérapeutique

➤ Traitement curatif :

▪ **Traitement de première intention :**

Chloroquine 500 mg X 2/j, pendant 10 jours Ou Sulfate d'hydroxychloroquine 200 X3/j pendant 10 jours	En association avec l'Azithromycine 500 mg à J1, puis 250 mg /jour de J2 à J7
---	---

▪ **Traitement de deuxième intention :**

Association Lopinavir/Ritonavir - 400mg X 2 par jour pendant 10 jours.

▪ **Antibiothérapie :** Non systématique, indiquée si surinfection bactérienne.

Amoxicilline + acide clavulanique, 3g par jour Ou Moxifloxacine 400mg/j en une seule Ou Levofloxacine 500 mg/j en une seule prise

▪ **Nébulisation :** à utiliser si besoin, avec les précautions nécessaires en matière de prévention des infections liées aux soins.

▪ **Héparine à bas poids moléculaire,** si alitement.

Avant le démarrage du traitement, il est nécessaire de réaliser un bilan minimum qui comprend les examens suivants : NFS, CRP, Glycémie, urée, créatininémie, transaminases, ECG, Radiographie thoracique

➤ Traitement prophylactique :

Sulfate d'hydroxychloroquine : 400 mg X 2/j le 1^{er} jour puis 200mg X 2/j de J2 à J5

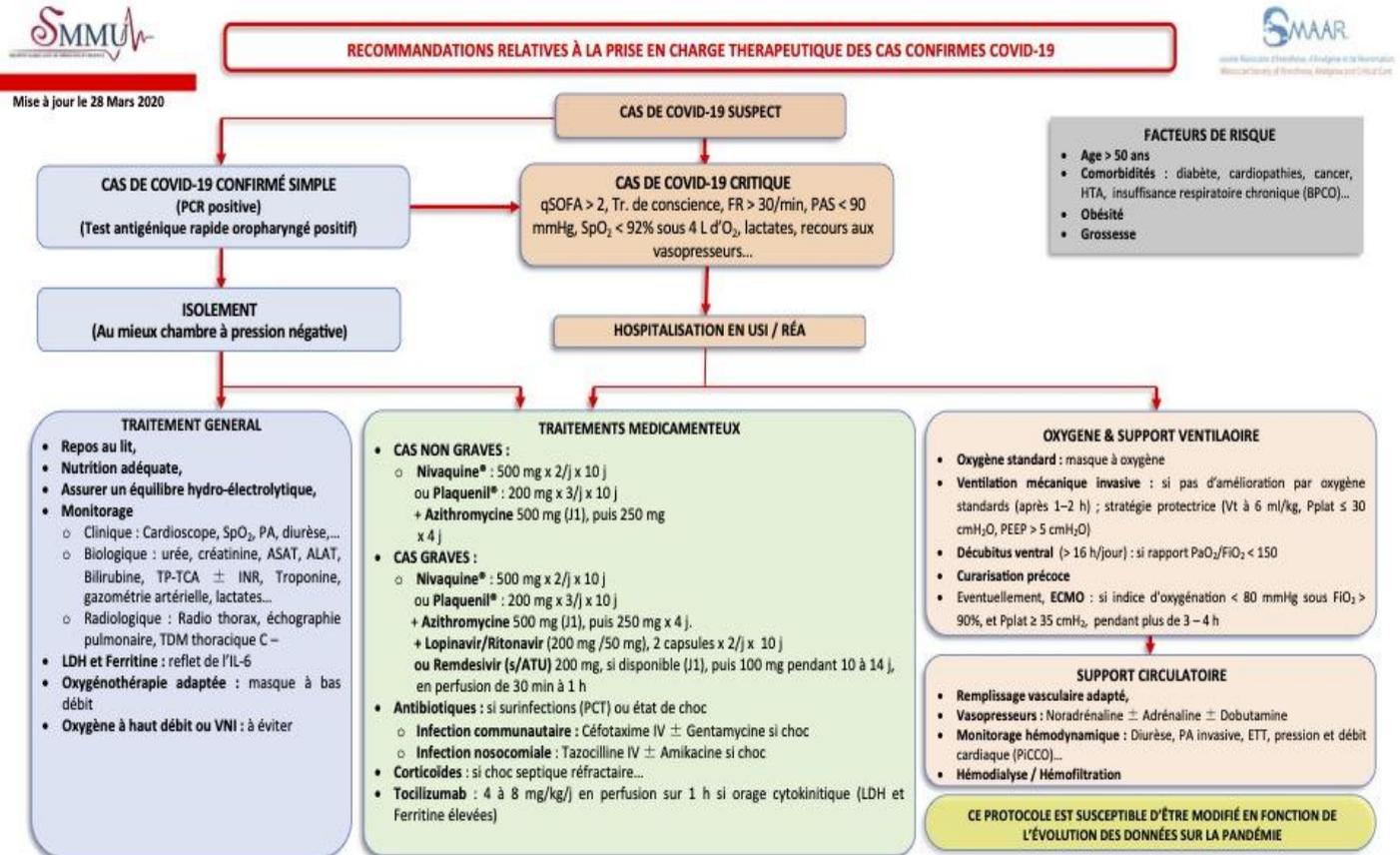
7. Critères de transfert en réanimation :

Le transfert en réanimation se fait devant l'**un** des critères suivants :

- Troubles neurologiques : les troubles de la conscience ;
- Polypnée : FR > ou égale à 30 cycles par min ;
- TA systolique < 90 mmHg ;
- Fréquence cardiaque : > 120 bat/min ;
- Saturation en oxygène < 92 % sous 4l/min d'O₂.

NB : Des mises à jour de ce protocole peuvent avoir lieu, selon le contexte épidémique et l'évolution des connaissances sur la maladie. Elles feront l'objet de notes spécifiques, le cas échéant

Annexe 6 : Recommandations de prise en charge thérapeutique des cas confirmés COVID-19 : SMMU le 28 mars 2020.



Annexe 7 : Mesures de prise en charge des malades COVID-19 en réanimation : SMAR/SMMU Février 2020

 <p style="text-align: center;">R7</p> <p style="text-align: center;">MESURES PROCÉDURALES EN RÉANIMATION D'UN PATIENT GAS SUSPECT OU CONFIRME D'INFECTION A CORONAVIRUS 2019-NCOV</p> <p style="text-align: center;">FÉVRIER 2020</p>	 <p style="text-align: center;">R7</p> <p style="text-align: center;">Support d'oxygénation non invasif et médicaments nébulisés</p> <p>1) Eviter l'oxygène humidifié afin de réduire la propagation virale potentielle, bien qu'une isolation aéroportée appropriée puisse éviter ce problème.</p> <p>2) Lors du port de lunettes nasales, un masque chirurgical peut être porté par le patient pour réduire la propagation des gouttelettes.</p>	 <p style="text-align: right;">R7</p> <p>3) La nébulisation des médicaments doit également être évitée, en particulier en dehors de l'isolement aérien, en raison du risque d'aérosolisation virale et de propagation.</p> <p>4) Les bronchodilatateurs doivent être administrés à l'aide d'inhalateurs-doseurs.</p> <p>5) La ventilation en pression positive continue / pression positive à deux niveaux CPAP / BIPAP doit être évitée chez les patients atteints de nCoV 2019 et ne doit jamais être utilisée en dehors de l'isolement aéroporté / des gouttelettes approprié.</p>
 <p style="text-align: center;">R8</p> <p style="text-align: center;">Gestion des voies aériennes et assistance ventilatoire</p> <p>1) la prise en charge des patients nécessitant une intubation ou une Réanimation doit être entreprise dans une salle d'isolement aéroportée.</p> <p>2) Tout le personnel dans la pièce doit utiliser un équipement de protection individuelle en suspension dans l'air / gouttelettes approprié, y compris un masque FFP2.</p> <p>3) La procédure doit être tentée par la personne la plus qualifiée à l'intubation en utilisant une technique d'intubation à séquence rapide, pour optimiser le succès de la première tentative.</p>	 <p style="text-align: right;">R8</p> <p>4) La circulation récurrente de personnes apportant du matériel dans la pièce peut augmenter le risque de transmission virale.</p> <p>5) Tout l'équipement et les médicaments nécessaires doivent être disponibles dans la salle au moment de la tentative d'intubation. Le nombre de personnes présentes dans la salle au moment de l'intubation ne doit être réduit qu'aux membres essentiels de l'équipe.</p> <p>6) La ventilation par masque de sac avant l'intubation peut générer des aérosols, tout comme le patient qui tousse pendant la laryngoscopie. Un filtre d'expiration doit également être présent attaché au sac de Réanimation, généralement entre le masque ou la sonde endotrachéale et le sac.</p>	 <p style="text-align: right;">R8</p> <p>7) Une sédation inadéquate peut également mettre l'opérateur en danger si le patient devient agité et déloge l'équipement de protection individuelle. Avec une pré-oxygénation adéquate, la ventilation par masque de sac peut idéalement être évitée avant la laryngoscopie.</p> <p>8) La vidéo-laryngoscopie doit être utilisée si disponible, idéalement avec un écran séparé de la lame, pour éviter de placer la face de l'intubateur près du patient. Si une voie respiratoire difficile est prévue, une intubation bronchoscopique flexible peut être effectuée à l'aide d'un bronchoscope vidéo avec l'affichage loin du patient.</p>
 <p style="text-align: right;">R8</p> <p>9) Une fois intubé, des stratégies de ventilation mécanique protectrice des poumons doivent être utilisées (volume courant cible 6 mL · kg⁻¹ poids corporel prévu, pression plateau ≤ 30 cm H₂O, SaO₂ cible 88-95% et pH ≥ 7,25). Tout le gaz expiré du ventilateur doit être filtré.</p> <p>10) Les cliniciens devraient sérieusement envisager le pneumothorax chez tout patient ventilé présentant une détérioration respiratoire soudaine.</p> <p>11) Étant donné le retard potentiel à obtenir une radiographie pulmonaire pour un patient isolé dans l'air, une échographie pulmonaire au lit peut être utilisée pour aider rapidement au diagnostic d'un pneumothorax</p>		

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D.S.C., et al. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708–1720.
- [2] Medical Association, A. (2020). Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy Early Experience and Forecast During an Emergency Response.
- [3] Na Zhu, P.D., Dingyu Zhang, M.D., Wenling Wang, P.D., Xingwang Li, M.D., Bo Yang, M.S., Jingdong Song, P.D., Xiang Zhao, P.D., Baoying Huang, P.D., Weifeng Shi, P.D., Roujian Lu, M.D., et al. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 | Enhanced Reader.
- [4] Wu, Z., and McGoogan, J.M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA – J. Am. Med. Assoc.* 323, 1239–1242.
- [5] Wu, Y., Ho, W., Huang, Y., Jin, D.Y., Li, S., Liu, S.L., Liu, X., Qiu, J., Sang, Y., Wang, Q., et al. (2020). SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 395, 949–950.
- [6] Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., and Richier, Q. (2020). COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *Revue de Medecine Interne* 41, 375–389.
- [7] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270–3.
- [8] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–20.
- [9] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.

- [10] Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395(10235):1517-20.
- [11] Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med* 2020:0.
- [12] Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181-92.
- [13] Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018;23:130-7.
- [14] Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(9):1015-24.
- [15] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:259-65.
- [16] deWildeAH,SnijderEJ,KikkertM,vanHemertMJ.Hostfactorsincoronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2018;419:1-42.
- [17] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260-3.
- [18] de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523-34.
- [19] Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol* 2020;30:1346-51.
- [20] Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>.

- [21] Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.
- [22] Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. Isolation of SARS-CoV-2-Related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-23136-x>.
- [23] Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
- [24] Xiong C, Jiang L, Chen Y, Jiang Q. Evolution and variation of 2019-novel coronavirus. *BioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.01.30.926477>.
- [25] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382(16):1564-7.
- [26] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
- [27] Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30200-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30200-0).
- [28] Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020:e203786, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.
- [29] Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020:m1443.

- [30] Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc1669>.
- [31] Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020:e204621, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
- [32] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 [S0092867420302294].
- [33] Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020;176:104742.
- [34] Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell* 2020;181(2).
- [35] Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020:1-3.
- [36] Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 2006;124:767-82.
- [37] Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>.
- [38] Stetson DB, Medzhitov R. Type I interferons in host defense. *Immunity* 2006;25:373-81.
- [39] Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: S53-72.

- [40] Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SHE, Spaan WJM. Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology* 2007;361:18-26.
- [41] Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJM, van der Meulen J, Koerten HK, et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol* 2006;80:5927-40.
- [42] Hu Y, Li W, Gao T, Cui Y, Jin Y, Li P, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid inhibits type I interferon production by interfering with TRIM25-mediated RIG-I ubiquitination. *J Virol* 2017:91.
- [43] Züst R, Cervantes-Barragan L, Habjan M, Maier R, Neuman BW, Ziebuhr J, et al. Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. *Nat Immunol* 2011;12:137-43.
- [44] Barber GN, STING: infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol* 2015;15:760-70.
- [45] Mesev EV, LeDesma RA, Ploss A. Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. *Nat Microbiol* 2019;4:914-24.
- [46] Devaraj SG, Wang N, Chen Z, Chen Z, Tseng M, Barretto N, et al. Regulation of IRF-3-dependent innate immunity by the papain-like protease domain of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2007;282:32208-21.
- [47] Yang Y, Zhang L, Geng H, Deng Y, Huang B, Guo Y, et al. The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. *Protein Cell* 2013;4:951-61.

- [48] Minakshi R, Padhan K, Rani M, Khan N, Ahmad F, Jameel S, The SARS. Coronavirus 3a protein causes endoplasmic reticulum stress and induces ligand-independent downregulation of the type 1 interferon receptor. *PloS One* 2009;4:e8342.
- [49] Wathelet MG, Orr M, Frieman MB, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus evades antiviral signaling: role of nsp1 and rational design of an attenuated strain. *J Virol* 2007;81:11620-33.
- [50] Frieman M, Ratia K, Johnston RE, Mesecar AD, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF-kappaB signaling. *J Virol* 2009;83:6689-705.
- [51] Menachery VD, Gralinski LE, Mitchell HD, Dinnon KH, Leist SR, Yount BL, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 16 is necessary for interferon resistance and viral pathogenesis. *mSphere* 2017;2(6):e00317-46.
- [52] Canton J, Fehr AR, Fernandez-Delgado R, Gutierrez-Alvarez FJ, Sanchez-Aparicio MT, García-Sastre A, et al. MERS-CoV 4b protein interferes with the NF- α B-dependent innate immune response during infection. *PLoS Pathog* 2018;14:e1006838.
- [53] Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M. COVID-2019: the role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol* 2020.
- [54] Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol* 2020.
- [55] Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>.

- [56] Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, Boyd V, Cui J, Smith I, et al. Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of IFN- in bats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:2696-701.
- [57] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
- [58] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;S0092-8674(20) doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.
- [59] Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection.(2020). Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection. *SSRN Electronic Journal*. 10.2139/ssrn.3551623.
- [60] Hadjadj J, Nader Yatim, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20068015v1>.
- [61] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 [S0140673620305663].
- [62] Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF-alpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway. *Virus Res* 2007;128:1-8.
- [63] Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:7809-14.

- [64] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4.
- [65] Boudewijns R, Thibaut HJ, Kaptein SJF, Li R, Vergote V, Seldeslachts L, et al. STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters. *BioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.23.056838>.
- [66] Ziegler C, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo I, Miao VN, Cao Y, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020;S0092-8674(20)30500-6. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035.
- [67] Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
- [68] Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of Antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17(5):533-5.
- [69] Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
- [70] To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565-74.
- [71] Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa310>.

- [72] Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel F, et al. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients paucisymptomatic individuals and blood donors. medRxiv 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858>.
- [73] Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA 2020;323(16):1582-9.
- [74] Luo F, Liao F-L, Wang H, Tang H-B, Yang Z-Q, Hou W. Evaluation of antibody-dependent enhancement of SARS-CoV infection in rhesus macaques immunized with an inactivated SARS-CoV vaccine. Virol Sin 2018;33:201-4.
- [75] Ju B, Zhang Q, Ge X, Wang R, Yu J, Shna S, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. bioRxiv 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.21.990770>.
- [76] Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. Nat Rev Dis Primer 2016;2:16037.
- [77] RanucciM, BallottaA, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei PoliM,RestaM, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J Thromb Haemost 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14854>.
- [78] Mussbacher M, Salzman M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, et al. Cell type-specific roles of NF- κ B linking inflammation and thrombosis. Front Immunol 2019;10:85.
- [79] Biemond BJ, Levi M, Ten Cate H, Van der Poll T, Büller HR, Hack CE, et al. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. Clin Sci 1979 1995;88:587-94.
- [80] Wu YP, Wei R, Liu ZH, Chen B, Lisman T, Ren DL, et al. Analysis of thrombotic Factors in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients. Thromb Haemost 2006;96:100-1.

- [81] Gralinski LE, Bankhead A, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio* 2013;4(4):e00271-3.
- [82] He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol* 2006;210:288-97.
- [83] Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003;31:S213-20.
- [84] Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77-83.
- [85] Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Merdji H, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020:21.
- [86] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-78.
- [87] Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203: 631-7.
- [88] Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004>. S0092-8674.
- [89] Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>. S1931-5244.

- [90] Luecke T, Pelosi P. Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* 2005;9(6):607-21.
- [91] Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5: 811-8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
- [92] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- [93] Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
- [94] Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142:184-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
- [95] Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
- [96] Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-50. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.

- [97] Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost : JTH.* 2020;18:1995-2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>.
- [98] Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46:1089-98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- [99] Litijos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost : JTH.* 2020;18:1743-6. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
- [100] Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-4. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
- [101] Thomas W, Varley J, Johnston A, Symington E, Robinson M, Sheares K, et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thromb Res.* 2020;191:76-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.028>.
- [102] Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pautet C, Collange O, Schneider F, Labani A, Bilbault P, Moliere S, Leyendecker P, Roy C, Ohana M (2020) Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*:201561. doi:<https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>
- [103] Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E (2020) Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology*:201544. doi:<https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>

- [104] Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *Thromb Haemost.* 2020;120:1230-2. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712097>.
- [105] Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173:268-77. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
- [106] HH. 8 Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020;192:152-60. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039>.
- [107] Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2020;56:2001365. <https://doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>.
- [108] Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation.* 2020;142:114-28. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>.
- [109] Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Bna C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol.* 2020;267:2185-92. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09885-2>.
- [110] Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, Hong C, Chen S, Wang Y, Wang H (2020) Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study.
- [111] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

- [112] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [113] Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS- CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
- [114] Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5:802-10. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- [115] Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail*. 2020;26:470- 5. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>.
- [116] Iba, Toshiaki MD1; Levy, Jerrold H. MD2; Levi, Marcel MD3; Connors, Jean Marie MD4; Thachil, Jecko MD5 Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019, *Critical Care Medicine*: September 2020 – Volume 48 – Issue 9 – p 1358-1364.
- [117] Pfeiler S, Massberg S, Engelmann B. Biological basis and patho- logical relevance of microvascular thrombosis. *Thromb Res*. 2014;133(Suppl 1):S35-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.016>.
- [118] Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunc- tion syndrome. *Crit Care Med*. 2010;38(2 Suppl):S35-42. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c9e31d>.
- [119] Levi M. Disseminated intravascular coagulation: a disease- specific approach. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(4):363-5. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254045>.

- [120] Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50:54-67. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>.
- [121] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost : JTH*. 2020;18(4):844-7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
- [122] Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*. 2020;7(6):e438-40. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
- [123] Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;8:681-6. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5).
- [124] Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2020;220:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
- [125] Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A (2020) Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*
- [126] McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).

- [127] Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
- [128] Yang HZ, Oppenheim JJ. Alarmins and immunity. *Immunol Rev.* 2017;280(1):41-56. <https://doi.org/10.1111/imr.12577>.
- [129] Muller I, Klocke A, Alex M, Kotzsch M, Luther T, Morgenstern E, et al. Intravascular tissue factor initiates coagulation via circulating microvesicles and platelets. *FASEB J : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 2003;17(3):476-8. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0574fje>.
- [130] Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, Blair C, Weber A, Barnes BJ, Egeblad M, Woods RJ, Kanthi Y, Knight JS (2020) Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI insight* 5 (11). doi:<https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>
- [131] Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, Trusheim H, Ruppert C, Markart P, et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(15):6388-93. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608647104>.
- [132] Li B, Liu Y, Hu T, Zhang Y, Zhang C, Li T, et al. Neutrophil extracellular traps enhance procoagulant activity in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145(7):1695-707. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02922-2>.

- [133] Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, Dassler-Plenker J, Guerci P, Huynh C, Knight JS, Loda M, Looney MR, McAllister F, Rayes R, Renaud S, Rousseau S, Salvatore S, Schwartz RE, Spicer JD, Yost CC, Weber A, Zuo Y, Egeblad M (2020) Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 217 (6). doi:<https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
- [134] Boukour S, Masse JM, Benit L, Dubart-Kupperschmitt A, Cramer EM. Lentivirus degradation and DC-SIGN expression by human platelets and megakaryocytes. *J Thromb Haemost : JTH.* 2006;4(2):426-35. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01749.x>.
- [135] Middleton EA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets in Pulmonary Immune Responses and Inflammatory Lung Diseases. *Physiol Rev.* 2016;96(4):1211-59. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2015>.
- [136] Rondina MT, Brewster B, Grissom CK, Zimmerman GA, Kastendieck DH, Harris ES, et al. In vivo platelet activation in critically ill patients with primary 2009 influenza A(H1N1). *Chest.* 2012;141(6):1490-5. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2860>.
- [137] Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology.* 2005;10(2):101-5. <https://doi.org/10.1080/10245330400026170>.
- [138] Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-7. <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>.
- [139] Adao R, Guzik TJ. Inside the heart of COVID-19. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):e59-61. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa086>

- [140] 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, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.04.20031237>.
- [141] SARS-CoV-2 related proteins - The Human Protein Atlas. <https://www.proteinatlas.org/humanproteome/sars-cov-2> (Accessed April 25, 2020).
- [142] Hikmet F, Méar L, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. bioRxiv 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.31>.
- [143] Placais L, Richier Q. COVID-19: caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. Rev Med Interne 2020;41(5):308-18.
- [144] Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective Cohort Study. Ann Intern Med 2020, <http://dx.doi.org/10.7326/M20-2003>.
- [145] Zhang Q, Cong M, Wang N, Li X, Zhang H, Zhang K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender. Medicine (Baltimore) 2018;97(42):e1291. [146] Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 infection and circulating ACE2 levels: protective role in women and children. Front Pediatr 2020:8.
- [147] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses 2020;12:372.
- [148] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020 [S2213260020300795].

- [149] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2.
- [150] Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *medRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
- [151] Ling Y, Xu S-B, Lin Y-X, Tian D, Zhu Z-Q, Dai F-H, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J* 2020;133(9):1039-43.
- [152] Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res* 2008;133:4-12.
- [153] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020:e200994, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- [154] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020:e206775, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- [155] Feng G, Zheng KI, Yan Q-Q, Rios RS, Targher G, Byrne CD, et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8:18-24.
- [156] Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020:10, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25728>.

- [157] LiY-C, BaiW-Z, Hashikawa T. Response to Commentary on “The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID19 patients”. *J Med Virol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25960>.
- [158] Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol* 2015;4:74-82.
- [159] Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323(16):1612-4, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
- [160] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97:829-38.
- [161] Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, et al. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.04.20030395>.
- [162] Ransick A, Lindström NO, Liu J, Zhu Q, Guo J-J, Alvarado GF, et al. Single-cell profiling reveals sex, lineage, and regional diversity in the mouse kidney. *Dev Cell* 2019;51:399-413.
- [163] Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003> [S0085-2538(20)30369-0]. [164] Aghagoli G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg* 2020 [jocs.14538].
- [165] Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.

- [166] Hua A, O’Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J* 2020:ehaa253.
- [167] Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020:e200950, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- [168] Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;23:623-8.
- [169] 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* 2010;47:193-9.
- [170] Chhabra KH, Chodavarapu H, Lazartigues E. Angiotensin converting enzyme 2: a new important player in the regulation of glycemia. *IUBMB Life* 2013;65:731-8.
- [171] Li Z, Liu G, Wang L, Liang Y, Zhou Q, Wu F, et al. From the insight of glucose metabolism disorder: oxygen therapy and blood glucose monitoring are crucial for quarantined COVID-19 patients. *Ecotoxicol Environ Saf* 2020;2020;197:110614.
- [172] Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2005;25(7):963-76.
- [173] Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020;153(6):725-33.
- [174] Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16544>.
- [175] Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100735>.

- [176] Siedlecki J, Brantl V, Schworm B, Mayer WJ, Gerhardt M, Michalakis S, et al. COVID-19: ophthalmological Aspects of the SARS-CoV 2 Global Pandemic. *Klin Monbl Augenheilkd* 2020;1164-9381, <http://dx.doi.org/10.1055/a-1164-9381>. [177] Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020:e201291, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>.
- [178] Pécheur È-I, Polyak SJ. The synthetic antiviral drug arbidol inhibits globally prevalent pathogenic viruses. *Med Sci MS* 2016;32:1056-9.
- [179] Khamitov RA, Loginova SI, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures. *Vopr Virusol* 2008;53:9-13.
- [180] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71.
- [181] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020:ciaa237, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
- [182] Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1608-21.
- [183] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.

- [184] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;49:1059.
- [185] Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.
- [186] Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>.
- [187] Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of high vs. low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857.
- [188] de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4875-84.
- [189] Changeux J-P, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. <https://doi.org/10.32388/FXGQSB>. [190] Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3(9):e343.

- [191] Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020;178:104786.
- [192] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787-99. [193] Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2. Johnson & Johnson; 2020 <https://www.jnj.com/lackof-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>.
- [194] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (gs-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9(2), e00221-18.
- [195] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020:2-9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
- [196] Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>.
- [197] Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016;19:181-93.
- [198] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-7.

- [199] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. MedRxiv 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>.
- [200] Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med 2005;11:875-9.
- [201] Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev 2020;14:283-7.
- [202] Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;382(17):1653-9.
- [203] Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci 2020;63:364-74.
- [204] Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
- [205] Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. N Engl J Med 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>.
- [206] Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>.

- [207] Allison SJ. SARS-CoV-2 infection of kidney organoids prevented with soluble human ACE2. *Nat Rev Nephrol* 2020;1, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0291-8>.
- [208] Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R155.
- [209] Namiuchi S, Kumagai S, Imura H, Suginoshita T, Hattori T, Hirata F. Quinacrine inhibits the primary but not secondary proliferative response of human cytotoxic T cells to allogeneic non-T cell antigens. *J Immunol* 1984;132(3):1456-61.
- [210] Goldman FD, Gilman AL, Hollenback C, Kato RM, Premack BA, Rawlings DJ. Hydroxychloroquine inhibits calcium signals in T cells: a new mechanism to explain its immunomodulatory properties. *Blood* 2000;95:3460-6.
- [211] Picot S, Peyron F, Vuillez JP, Polack B, Ambroise-Thomas P. Chloroquine inhibits tumor necrosis factor production by human macrophages in vitro. *J Infect Dis* 1991;164:830.
- [212] Fordham JN, Kirwan J, Cason J, Currey HL. Prolonged reduction in Polymorphonuclear adhesion following oral colchicine. *Ann Rheum Dis* 1981;40:605-8.
- [213] Chae JJ, Wood G, Richard K, Jaffe H, Colburn NT, Masters SL, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NFkappaB through its N-terminal fragment. *Blood* 2008;112:1794-803.
- [214] Ni Y-N, Chen G, Sun J, Liang B-M, Liang Z-A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019;23(1):99.

- [215] Guilpain P, Chanseaud Y, Tamby MC, Larroche C, Guillevin L, Kaveri SV, et al. Effets immunomodulateurs des immunoglobulines intraveineuses. *Presse Med* 2004;33(17):1183-94.
- [216] Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020;395:e30-1.
- [217] Kuzmich NN, Sivak KV, Chubarev VN, Porozov YB, Savateeva-Lyubimova TN, Peri F. TLR4 signaling pathway modulators as potential therapeutics in inflammation and sepsis. *Vaccines* 2017;5(4):34.
- [218] Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV-a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:226-36. [219] Wang Q, Wong G, Lu G, Yan J, Gao GF. MERS-CoV spike protein: targets for vaccines and therapeutics. *Antiviral Res* 2016;133:165-77.
- [220] Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front Microbiol* 2020;11:298.
- [221] Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, Tian X-Y, Na D-Y, Zhang L-Y, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1562.
- [222] Channappanavar R, Fett C, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2014;88:11034-44.
- [223] Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:382-5.
- [224] COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

- [225] Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2018;36(2):226-233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780231>.
- [226] Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(4):e35797. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563403>.
- [227] Yu IT, Xie ZH, Tsoi KK, et al. Why did outbreaks of severe acute respiratory syndrome occur in some hospital wards but not in others? *Clin Infect Dis.* 2007;44(8):1017-1025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17366443>.
- [228] Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-2168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688302>.
- [229] Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(9):1253-1263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28459336>.
- [230] Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med.* 2020;27(5):375-378. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320506>.

- [231] Bamford P, Bentley A, Dean J, Whitmore D, Wilson-Baig N. ICS guidance for prone positioning of the conscious COVID patient. *Intensive Care Society*. 2020. Available at: <https://emcrit.org/wp-content/uploads/2020/04/2020-04-12-Guidance-for-conscious-proning.pdf>. Accessed December 8, 2020.
- [232] Society for Maternal Fetal Medicine. Management considerations for pregnant patients with COVID-19. 2020. Available at: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/media/2336/SMFM_COVID_Management_of_COVID_pos_preg_patients_4-30-20_final.pdf. Accessed December 8, 2020.
- [233] Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440-e469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224769>.
- [234] Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-2330. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32329799>.
- [235] Tsolaki V, Siempos I, Magira E, Kokkoris S, Zakyntinos GE, Zakyntinos S. PEEP levels in COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020;24(1):303. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32505186>.
- [236] Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227758>.
- [237] Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-1770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32442528>.

- [238] Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1560–1564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32348678>.
- [239] Schenck EJ, Hoffman K, Goyal P, et al. Respiratory mechanics and gas exchange in COVID-19 associated respiratory failure. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1158–1161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32432896>.
- [240] Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, et al. Lung recruitment maneuvers for adult patients with acute respiratory distress syndrome. a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(Supplement 4):S304–S311. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29043837>.
- [241] Gebistorf F, Karam O, Wetterslev J, Afshari A. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(6):CD002787. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27347773>.
- [242] KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury VOL 2 | SUPPLEMENT 1 | MARCH 2012
- [243] Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, Geurts B, Gietema H, Krdzalic J, Schaefer-Prokop C, van Ginneken B, Brink M; COVID-19 Standardized Reporting Working Group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition and Evaluation. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E97–E104. doi: 10.1148/radiol.2020201473. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32339082; PMCID: PMC7233402.

- [244] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33. doi: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452.
- [245] Chen N,Zhou M,Dong X,Qu J ,Gong F,Han Y,et al.Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019novel coronavirus pneumonia in wuhan,China : a descriptive study.*The lancet* 2020e,395(10223) :507–13.
- [246] Huang C,Wang Y, Li X,Ren L,Zhao J,Hu Y, et al. Clinical futures of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan,China.*The Lancet* 2020a ;395(10223) :497–506.
- [247] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [248] Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166–71
- [249] MontgomeryRR,ShawAC.Paradoxicalchangesininnateimmunityinaging: recent progress and new directions. *J Leukoc Biol*. 2015;98(6):937–43)
- [250] Ghosh S, Klein RS. Sex drives dimorphic immune responses to viral infections. *J. Immunol*. 2017;198:1782–1790. doi: 10.4049/jimmunol.1601166. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [251] Bukowska A, et al. Protective regulation of theACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2017;242:1412–1423

- [252] Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigursslid HH, Wooster L, Rotter JI, Guo X, Malhotra R. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1875-1883. doi: 10.1002/jmv.26050. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32441789; PMCID: PMC7280666.
- [253] Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic Res Cardiol*. 2008;103(5):398-406.
- [254] Fu L, Wang B, Yuan T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;80(6):656-665.
- [255] Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34: 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- [256] Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;20:30136-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- [257] Xiong Y., Sun D., Liu Y., Fan Y., Zhao L., Li X. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol*. 2020;55:332-339. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000674.
- [258] Li K., Wu J., Wu F., Guo D., Chen L., Fang Z. The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020;55(6):327-331. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000672.
- [259] Yang R., Li X., Liu H., Zhen Y., Zhang X., Xiong Q. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(2):e200047.

- [260] Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print March 27, 2020]
- [261] Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32189136>.
- [262] Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, et al. Use of prone positioning in nonintubated patients With COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA*;2020;323(22):2336–2338. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412581>.
- [263] Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA*. 2020;323(22):2338–2340. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32412606>.
- [264] Ferrando C, Mellado–Artigas R, Gea A, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high–flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care*. 2020;24(1):597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33023669>.
- [265] Möhlenkamp S, Thiele H. Ventilation of COVID-19 patients in intensive care units. Beatmung von COVID-19–Patienten auf Intensivstationen. *Herz*. 2020;45(4):329–331. doi:10.1007/s00059–020–04923–1
- [266] Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.

- [267] Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32785710>.
- [268] Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876695>.
- [269] Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876689>.
- [270] Writing Committee for the R-CAP1, Angus DC, Derde L, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876697>.
- [271] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876694>.
- [272] Ranjbar, Keivan et al. "Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial." *BMC infectious diseases* vol. 21,1 337. 10 Apr. 2021, doi:10.1186/s12879-021-06045-

- [273] Daniel, Pia et al. "Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support." *The American journal of emergency medicine* vol. 43 (2021): 103-108. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.068
- [274] Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):535-545.
- [275] Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395-403.
- [276] Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021 Mar;93(3):1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32790106; PMCID: PMC7436673.
- [277] Ho JSY, Fernando DI, Chan MY, Sia CH. Obesity in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Acad Med Singap.* 2020 Dec;49(12):996-1008. doi: 10.47102/annals-acadmedsg.2020299. PMID: 33463658.
- [278] Mejía, Fernando et al. "Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru." *PloS one* vol. 15,12 e0244171. 28 Dec. 2020, doi:10.1371/journal.pone.0244171

