

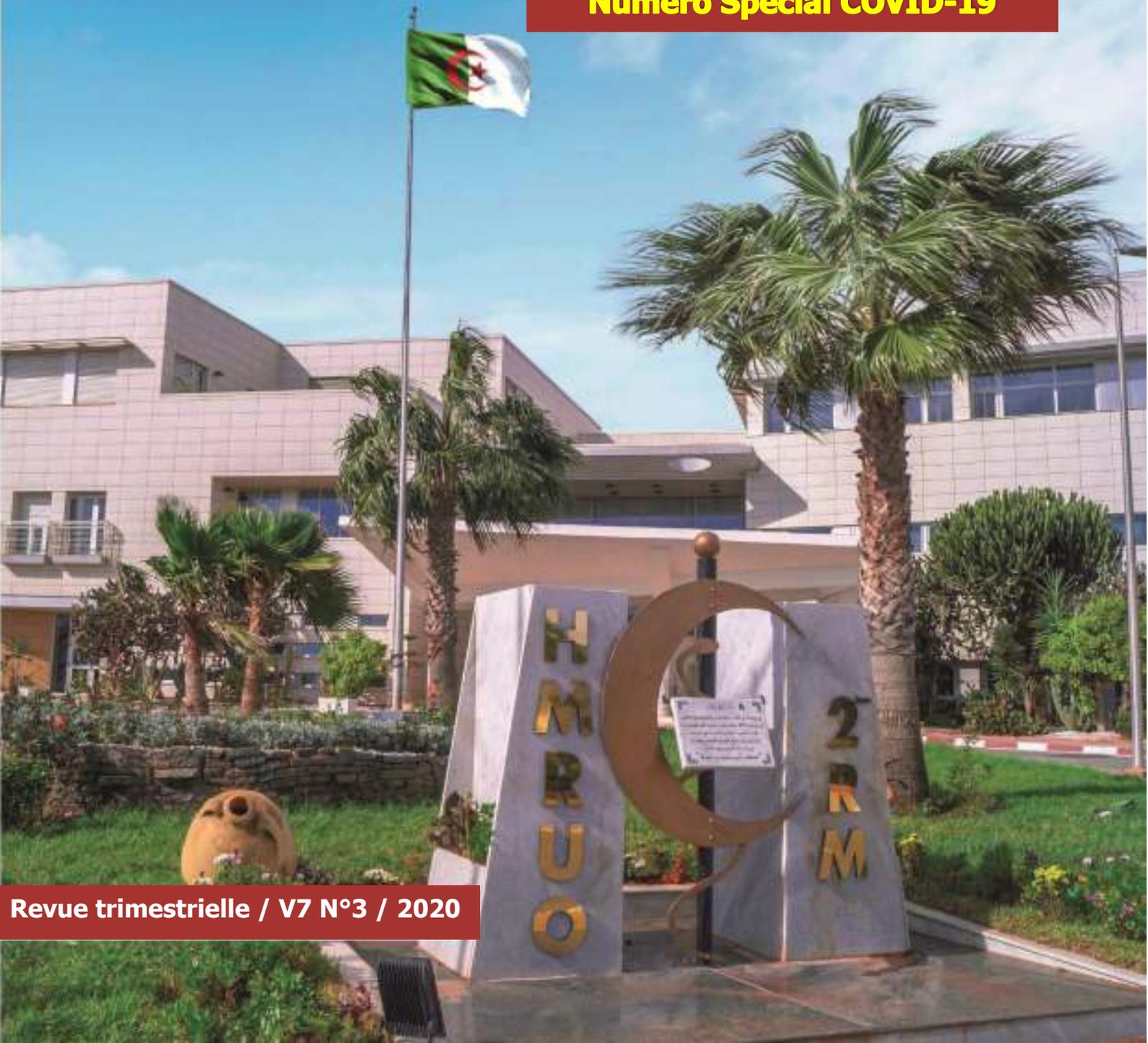


# REVUE MEDICALE DE L'H M RU-Oran

Docteur Amir Mohamed BENAÏSSA

ISSN 2392-5078

**Numéro Spécial COVID-19**



Revue trimestrielle / V7 N°3 / 2020





Visite de travail de Monsieur le Général de Corps d'Armée,  
Chef d'Etat-Major de l'Armée Nationale Populaire  
à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran - 2<sup>ème</sup> Région Militaire  
Le 14 Avril 2020



Visite de l'aire de triage et de l'unité réanimation Covid-19





## LA REVUE MÉDICALE DE L' HMRUO

La Revue Médicale de l'HMRUO est un journal médical trimestriel, Open Access Indépendant disponible en ligne sur [www.atrss.dz](http://www.atrss.dz) et sur [www.mdn.dz](http://www.mdn.dz), financé exclusivement par le Gouvernement algérien (Ministère de la Défense Nationale) et édité par l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, Algérie.

Dotée d'une politique éditoriale écrite claire y compris celle du processus de l'évaluation par les pairs et d'une réglementation écrite sur l'éthique des publications, elle adopte les recommandations de Vancouver et celles de l'Index Medicus, en matière, de publication. Il vise les académiciens, chercheurs, praticiens, étudiants et décideurs en santé militaire et civile.

La Revue Médicale de l'HMRUO a pour but d'encourager les études cliniques et de favoriser la recherche scientifique fondamentale et appliquée notamment au diagnostic, à la thérapeutique et à la prévention. Elle participe à la promotion de l'image de la médecine algérienne à l'échelle nationale et internationale.

### **Missions**

La Revue Médicale de l'HMRUO est un périodique trimestriel, qui publie des articles en Français et également en Anglais.

Elle publie particulièrement toute étude originale ayant trait aux connaissances de la médecine, la chirurgie, la pharmacie, la médecine dentaire, la génétique, la radiologie, la nutrition, la physiopathologie métabolique, la biotechnologie et bioinformatique, mais aussi des revues générales, des mises au point, des communications brèves et des « libres opinions » ou des lettres à la rédaction, se rapportant à des sujets d'actualité.

### **Activités et Réalisations**

La Revue Médicale de l'HMRUO vise à promouvoir le développement de la médecine algérienne à travers la publication des résultats de différents travaux de recherche en santé réalisés dans le pays, par le biais d'échanges dans différents domaines de la médecine militaire et civile. Elle vise également au développement de la formation médicale continue et au renforcement des liens de coopération avec les sociétés savantes à l'échelle nationale, maghrébine et internationale.

Enfin, la Revue Médicale de l'HMRUO encouragera l'accompagnement des projets de recherche nationaux en sciences de santé militaire et civile.

## OPEN ACCES DE LA REVUE MÉDICALE DE L' HMRUO



**Save time and keep informed have access to the previous issues The Medical Review of The Regional Military University Hospital of Oran, Algeria.**

Utilize our Quick Response code (QR) to get in our journal's electronic version  
To make this simple you can enter now via your Smartphone or Tablet

OPEN  ACCESS



FOLLOW THESE  
THREE EASY SPETS:

1. Download a free QR reader from your handset's app store
2. Hold your Smartphone over the QR code
3. You will then be forwarded to the electronic page

**WHY SIGN UP?**  
A quick and simple way  
to keep updated with  
development in your  
speciality



# LA REVUE MÉDICALE DE L' HMRUO

## Directeur de la publication

Le Général Professeur BELAKEHAL Salah Eddine

### Rédacteur en Chef

Lt Col.MCB BEKKI Nassim  
(Chirurgie Urologique)

### Secrétariat de la revue

Lt Col.MCA ZATIR Sofiane  
(Chirurgie Générale)

Lt Col.MCA HANBA Mustapha  
(Epidémiologie)

Cdt.MA DIB Mohamed Amine  
(Chirurgie Urologique)

Cdt.MA ABDAOUI Abderrahmane  
(Toxicologie)

Cdt.Ass BOUACHA Billel  
(Dermatologie)

### Administration et finances

Col.BOUTELDJ Farid (DAF/HMRUO)

Lt Col. BENAI Ahmed (DHPH/HMRUO)

Lt Col. ABBOU Zouaoui (SDI/HMRUO)

Cne. CHAREF Abderrahmane (SG/HMRUO)



### Comité Scientifique

Col.MCA

Lt Col.MCA BENHADJ Ahmed  
(Médecine De Travail)

Lt Col.MCA ADJERID Riad  
(Chirurgie pédiatrique)

Lt Col.MCA DOUMI Reida  
(MPR)

ECA.MCA OULHACI Djalel  
(Odontologie Conservatrice)

ECA.MCA ADNANE Dounia  
(Chirurgie Générale)

ECA.MCA KACI Malika  
(Hépatogastroentérologie)

Lt Col.MCB EL HORRI Mohamed  
(Hémobiologie)



## **Le Mot du Directeur de la Publication**

---

L'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran / 2°RM a été au premier échelon de cette bataille contre ce nouveau virus (Covid-19). Toutes les compétences de l'hôpital ont été mobilisées, avec la mise en place d'un Comité de Suivi et de Coordination de la lutte contre la Covid-19.

Plusieurs batailles ont été menées simultanément en coordination avec la Direction Centrale des Services de Santé Militaire et les directions régionales de la 2°Région Militaire, entre autre : le tri des patients, les tests diagnostiques, les enquêtes épidémiologiques et la prise en charge thérapeutique.

L'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran a dédié ce numéro spécial à la prise en charge des cas de pandémie Covid-19. Cette revue spéciale a abordé presque tous les aspects liés à cette crise sanitaire mondiale.

*Général Professeur BELAKEHAL Salah Eddine*

*Directeur Général de l'HMRUO/2°RM*





La pandémie de Covid 19 est une crise sanitaire majeure provoquée par une maladie infectieuse virale émergente, apparue fin 2019 en Chine continentale. Ce virus est à l'origine d'une pandémie, déclarée le 11 Mars 2020 par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Notre structure hospitalière s'est attelée dès lors, à faire face à cette maladie et à prendre en charge les patients qui en sont atteints dans les meilleures conditions, en définissant un circuit patient et en prônant la multidisciplinarité de la prise en charge.

Cette multidisciplinarité est bien illustrée dans ce Volume 7 Numéro 3 de la Revue Médicale de l'HMRUO /2°RM (Numéro Spécial COVID -19), par le biais d'articles émanant de différents spécialistes, que ce soit en matière de diagnostic, de prise en charge et de gestion des complications.

Ce numéro contient 09 articles relevant des spécialités suivantes : Epidémiologie , Microbiologie , Radiologie , Infectiologie , Hémostase , Médecine interne , Hématologie et Biochimie.

Nous espérons que vous trouverez intérêt, plaisir et satisfaction à découvrir ce numéro.

Bonne lecture.

*Médecin Lieutenant Colonel  
BEKKI Nassim  
Chef de service d'urologie  
Rédacteur en chef*



# Sommaire

## Editorial

### **COVID-19 : Quel parcours de soins à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran/2<sup>ème</sup> RM ?**

M.HANBA, L.BENMAHDI, K.HIMMI, A.BENHADJ, S.HARZOUZ, SN.TOUATI, M.DEROUEL, M.BOUAZZA, T.HAMITI, T.BASSAID, SE.BELAKEHAL ..... 1

### **Profil dynamique des résultats de RT-PCR chez les patients hospitalisés pour COVID-19 au niveau de l'HMRUO**

L.BENMAHDI, M.HANBA, K.HIMMI, A.LAZZAZ, AA.LOUAIL, N.LERIDI, F.BOUOUDEN, K.MASSOUDI. .... 7

### **TDM thoracique et Pneumonie à COVID 19 : Etude rétrospective de 121 cas suspects d'infection par COVID 19, à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire D'Oran.**

B.MEFLAH, M.HANBA, T.BASSAID .....13

### **Evaluation de l'association Hydroxychloroquine et Azythromycine comme traitement de la maladie COVID-19.**

NS.TOUATI, M.EL HORRI, B.MEGHITE, S.SIFOUANE, M.BOUAZZA, S.HARZOUZE, M.DERROUAL, M.HANBA, T.BASSAID, OF.ZAOUI, N. MOUFFOK, SE.BELAKEHAL.....20

### **Place de la thromboprophylaxie Héparinique dans la gestion de la coagulopathie induite par la COVID-19.**

M.EL HORRI, S.N TOUATI, B.KHACHAA, A YOUBI, A.BENGLIA, A.BERRAH, N BEKKI, B.BOUACHA, M.DEROUEL, A.CHAAL, A.GHALMI, L.BENMAHDI, M BAGHDADI, M.CHEMLI, SE.BELAKEHAL .....28

### **Prise en charge des patients atteints du Corona Virus SARS- COV2 au service de Réanimation Polyvalente de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.**

M .BOUAZZA, A.MOUSSAOUI, A.BENOUIS, A.AISSANI, H.OULHACI, M .ABDESLAM, H.AZZOUZ, F.A. DAHIM.....39

### **COVID-19 à l'HMRUO : corrélation clinico-biologique et paramètres de sévérité.**

S. HARZOUZ, M. SAMBAOUI, M.HAMBA, N.DJOUDI, M. CHEMLI .....45

### **Caractéristiques et pronostic des patients diabétiques hospitalisés pour une infection au SARS-Cov 2 au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran/2<sup>o</sup>RM.**

R.BOUZID, S.HARZOUZ, S.GACEMI, M.DAHMANI, A.OUAZANI, B.BOUACHA, M.DEROUAL, S.TOUATI, M.BOUAZZA, A.LOUAIL, M.CHEMLI ... .....53

### **Intérêt pronostique de la ferritinémie dans la COVID-19.**

A.BENGLIA, M.EL HORRI, B.KHECHAA, N.BOUKEDJAR, A.CHALLEL, L.BENMAHDI, Y.GHEDEDDA, ME.CHERIFI ..... 58

### **COVID-19 et anomalies des biomarqueurs hématologiques**

MA.YOUBI, A.BACHIRI, M. EL HORRI, L.BENMAHDI, SN.TOUATI, M.DEROUEL, S.HARZOUZ, M.BOUAZZA, M. HAMBA, SE.BELAKEHAL.....65

### **Prise en charge et activité psychologique auprès des malades COVID 19 HMRUO / 2<sup>o</sup>RM**

R.BENHARKAT, M.RABIA, S.MEKSSI, N.GHOUTI, TM.FADALLAH DEGHEFALI.S, N.NAAB..... 70

### **Prise en charge des décès liés au COVID-19 : Experience du service de médecine légale de l'HMRUO/2<sup>o</sup> RM**

M.ALI TALEB, N.BOUDAUD, N.FERDI, Y.TLEMSANI, M.HANBA, K.HIMMI, A.KARBOUDJ, A.BENAI..... 75



Disponible en ligne sur [www.mdn.dz](http://www.mdn.dz) et sur [www.atrass.dz](http://www.atrass.dz) /Revue Médicale de l'HMRUO, Volume 7 N°3



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran  
Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA  
**LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO**  
B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tél: 041.58.71.79-83  
Fax : 041.58.71.90 Email : [hmruo@mdn.dz](mailto:hmruo@mdn.dz)



## Article original

### COVID-19 : Quel parcours de soins à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran/2<sup>ème</sup> RM ?

**M.HANBA<sup>(1)</sup>, L.BENMAHDI<sup>(2)</sup>, K.HIMMI<sup>(3)</sup>, A.BENHADJ<sup>(1)</sup>, M.YOUBI<sup>(4)</sup>, S.HARZOUZ<sup>(5)</sup>, SN.TOUATI<sup>(6)</sup>, M.DEROUEL<sup>(7)</sup>, M.BOUAZZA<sup>(8)</sup>, T.HAMITI<sup>(9)</sup>, T.BASSAÏD<sup>(10)</sup>, SE.BELAKEHAL<sup>(4)</sup>**



- (1) Service d'Epidémiologie et de Médecine du Travail / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (2) Service de Laboratoire Central / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (3) Service de Médecine légale / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (4) Service d'Hématologie / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (5) Service de Médecine interne / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (6) Service des Maladies infectieuses / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (7) Service de Pneumologie / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (8) Service de Réanimation / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (9) Service de Néphrologie / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (10) Service de Radiologie / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

## Résumé :

Le monde a vécu depuis le début de ce siècle trois épidémies dues aux trois différents coronavirus dont le SARS-Cov-2 responsable de la maladie COVID-19 (**CO**rona**VI**rus**D**isease**2019**) déclarée par l'organisation mondiale de la santé comme une pandémie depuis le 11 mars 2020.

Du fait de cette crise sanitaire, la problématique de la prise en charge des patients dans les hôpitaux est aujourd'hui devenue centrale et pose une vraie question organisationnelle obligeant les établissements de santé à prendre les mesures nécessaires de contrôle des flux entrants de patients (accueil aux urgences, accueil en zone dédiée COVID-19, consultations, hospitalisations ...), en observant les précautions barrières et de protection des personnels et des patients. L'objectif de ce travail est d'exposer l'expérience de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran/2<sup>ème</sup> Région Militaire dans l'organisation du parcours de soins des patients suspects et atteints de COVID-19.

**Mots clés :** COVID-19, SARS-Cov-2, Pandémie, Parcours de soins, Circuit de patient, Triage.

## Summary:

The world has experienced since the beginning of this century three outbreak due to the three different coronaviruses including the SARS-Cov-2 responsible for the COVID-19 (**CO**rona**VI**rus**D**isease**2019**) declared by the world health organization as a pandemic since March 11 2020.

Due to this health crisis, the problem of patient care in hospitals has now become central and poses a real organizational question forcing health establishments to take the necessary measures to control the incoming flow of patients (reception in emergencies, reception in a dedicated COVID-19 zone, consultations, hospital admissions, etc.), by observing the barrier and protection precautions for staff and patients.

The objective of this work was to expose the experience of the Regional Military University Hospital of Oran/2nd Military Region in the organization of the care pathway for patients suspected of having COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, SARS-Cov-2, Pandemic, health care pathway, Patient circuit, Sorting

© 2020. HMRUO. MDN | Tous Droits Réservés

## Introduction

L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été informée le 31 décembre 2019 par la Chine de l'apparition de cas de pneumonie d'étiologie inconnue détectés dans la ville de Wuhan, province du Hubei [1]. Il s'agit d'un coronavirus émergent, identifié le 7 janvier 2020 et dénommé officiellement le 11 février 2020 par l'OMS SARS-CoV-2 (virus de type Syndrome Respiratoire Aigu Sévère), responsable de la maladie COVID-19 (**CO**rona**VI**rus**D**isease**2019**).

Dès le 13 janvier 2020, d'autres pays ont commencé à signaler des cas de maladies COVID-19 [2]. Cette épidémie n'a cessé de prendre de l'ampleur, avec un nombre de personnes atteintes en constante augmentation, d'abord en Chine, puis s'est étendue à d'autres pays, la plupart des cas étant associés à des voyages en provenance de Chine [3].

Le 30 janvier 2020, L'OMS a qualifié la maladie COVID-19 d'urgence de santé publique de portée internationale et l'a considérée comme une pandémie depuis le 11 mars 2020 [4]. Le 25 février 2020, l'Algérie signale son premier cas à l'OMS. Ce contexte suscite des inquiétudes et nécessite de se préparer à une nouvelle menace, et ce d'autant que de nombreuses incertitudes existent quant à l'épidémiologie de ce nouvel agent [3].

Pour faire face à cette situation, tous les hôpitaux ont été obligés de prendre les mesures nécessaires de contrôle des flux entrant de patients (accueil aux urgences, accueil en zone dédiée COVID-19, consultations, hospitalisations ...) ainsi que des visiteurs (limitations). Tout établissement de santé doit aussi être en mesure au minimum de mettre en place les mesures barrières et de protection des personnels et des patients [5].

Du fait de cette crise sanitaire, la problématique de la prise en charge des patients dans les hôpitaux est aujourd'hui devenue centrale et pose une vraie question organisationnelle. L'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran (HMRUO)/2<sup>ème</sup> Région Militaire s'adapte au fur et à mesure pour prendre en charge les patients dans les meilleures conditions et en évitant les risques de transmission du virus SARS-CoV-2 aux patients et aux personnels.

A travers ce travail, nous faisons état de notre expérience portant sur l'organisation du parcours de soins des patients suspects et atteints de COVID-19 au sein de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran/2<sup>ème</sup> Région Militaire.

## Phase de préparation

Au cours de la phase préliminaire, c'est-à-dire avant l'apparition des cas en Algérie :

- Une commission de préparation, de veille et d'alerte a été installée à l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM par Monsieur le Général, Directeur Général de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM. Elle a été chargée de :
  - Préparer et de mettre en œuvre un dispositif pour être prêt à l'apparition éventuelle d'un premier cas ;
  - Organiser des exercices de simulation.
- Le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN), le comité des déchets d'activités de soins à risque infectieux (DASRI) et le comité d'hygiène et de sécurité (CHS) ont procédé à la formation et à l'entraînement des personnels susceptibles de se trouver en contact avec ce type de patients et à l'information de l'ensemble des autres personnels notamment sur les procédures d'habillage et de déshabillage et sur la gestion des DASRI.
- Un autre outil de sensibilisation a été utilisé, il s'agit de diffuser une fiche technique et des affiches sur la prévention COVID-19 :
  - Identification des niveaux de risque des sujets contact COVID-19 et conduite à tenir.
  - Précautions pour éviter le coronavirus du COVID-19.
  - Procédures d'habillage des moyens de protection.
  - Procédures de déshabillage des moyens de protection.
  - Bonnes pratiques d'utilisation des masques.
- Les aspects logistiques ont été prévus, par le service de Pharmacie de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM, concernant notamment l'approvisionnement, le stockage et la distribution des équipements de protection individuelle destinés à la prise en charge des patients suspects et les mesures de décontamination des locaux, surfaces et objets.

## Organisation du dispositif

Le dispositif de prise en charge d'un cas suspect d'infection COVID-19 s'appuie sur un certain nombre d'interventions qui définissent, dès l'entrée à l'hôpital, le circuit que les patients doivent emprunter dans l'hôpital. L'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM a mis en place un parcours de soins spécifique aux cas suspects de COVID-19 (**Figure 1**).

### Prétriage ou triage initial

Vu l'impossibilité de fermer le service des urgences médico-chirurgicales (UMC), de nombreux secteurs de triage ont vu le jour partout dans le monde.

Il s'agit d'organiser l'accès à l'hôpital en protégeant les différents patients, ceux déjà dans l'hôpital et ceux y accédant. Pour cela, à l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM, le triage initial des patients se fait à l'entrée de l'hôpital avant de les orienter vers les urgences générales ou vers le secteur dédié au triage des cas suspects de COVID-19.

Au niveau des postes de contrôle, tous les patients qui arrivent à l'HMRUO quelque soit le motif de consultation bénéficient d'une prise de température par un thermomètre frontal ; le personnel chargé de cette mission doit porter des gants et un masque chirurgical.

Les patients qui présentent une fièvre et/ou des symptômes respiratoires sont orientés systématiquement vers le poste de triage dédié aux cas suspects de COVID-19.

### Poste de triage

L'organisation de cette zone de triage est à réfléchir au sein de chaque établissement de santé en tenant compte de sa configuration et des spécificités locales (tente médicale, structures préfabriquées, ou un secteur dédié du service des urgences). Pour les établissements dotés d'un service des UMC, la zone de triage est généralement située en amont de ce service, comme c'est le cas à l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM.

C'est ici, dans cette unité située près des urgences, que transitent les patients suspects orientés suite au triage initial ou évacués d'autres structures de soins.

Une signalétique (Pictogrammes) est affichée à l'extérieur du poste de triage indiquant que ce secteur est dédié aux patients de COVID-19.

À l'entrée du service des UMC, un agent portant un masque chirurgical et des gants, est chargé d'orienter ces patients en posant une brève question sur une éventuelle symptomatologie pseudo-grippale, pour éviter tout contact avec les autres patients consultants pour d'autres motifs.

Dès l'accès au poste de triage, un infirmier bien protégé (masque, gants, charlotte, surchaussures, lunettes, surblouse) donne la solution hydro-alcoolique (SHA) au

patient pour se frictionner les mains et l'aide à porter un masque chirurgical.

Le médecin spécialiste qu'il soit infectiologue, pneumologue ou interniste doit aussi observer ces précautions préventives et vérifie que ce malade correspond bien à la définition d'un cas suspect.

La détection de toute suspicion d'infection COVID-19 se fait sur la base d'un contexte clinique, épidémiologique et radiologique, selon la définition du cas donnée et reconnue par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH).

Deux situations sont possibles:

- Le patient répond à la définition d'un cas suspect d'infection COVID-19, il va suivre le circuit de patient suspect de COVID-19.
- Le patient ne répond pas à la définition d'un cas suspect, il est intégré à la filière habituelle de soins aux UMC.

Pour la première situation, le patient bénéficiera d'un examen Tomodensitométrie (TDM) thoracique en urgence pour consolider le diagnostic et voir l'étendue de l'atteinte pulmonaire si elle existe. A cet effet et dans le but de limiter la contagion, le scanner des UMC à l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM a été réservé aux malades COVID-19 suspects ou confirmés et une désinfection est mise en place après chaque examen.

Après cette exploration, le patient sera hospitalisé selon son état de santé :

- soit en Infectiologie, Pneumologie ou Médecine interne s'il est classé comme cas bénin ou modéré ;
- soit d'emblée dans l'unité de soins intensifs dédiée au COVID-19 au niveau du service de Réanimation s'il est classé comme cas sévère avec une détresse respiratoire ou avec un pronostic vital engagé.

À noter qu'à partir de la fin de juin 2020, l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM a adopté le traitement ambulatoire pour les cas bénins avec une consultation de contrôle au cinquième jour (J5) au niveau du Centre des Consultations Spécialisées (CCS) de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM.

Concernant les patients à hospitaliser, le médecin du triage doit initier l'isolement du patient en attendant son transfert vers le service d'hospitalisation ; il doit aussi notifier le cas même suspect au service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive (SEMPEP) de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM, afin de mettre en œuvre les procédures de surveillance et d'investigation épidémiologique .

À son tour, le médecin épidémiologiste vérifie et complète les supports de notification, approfondi l'enquête épidémiologique autour du cas puis les transmet à la Direction générale de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM via la Direction des activités Médicales pour les envoyer

après exploitation à la direction régionale des Services de Santé Militaire (DRSSM/2<sup>ème</sup> RM). L'enquête épidémiologique a pour objectif principal d'identifier les sujets contacts.

Le SEMEP coordonne aussi avec la Direction des Hospitalisations et des Prestations Hospitalières (DHPH) de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM pour la mise en place des procédures de désinfection et la gestion des déchets selon la filière DASRI dans les locaux où a séjourné le patient tout au long du parcours du patient.

### **Organisation du transfert du patient vers le service d'hospitalisation**

Une fois l'hospitalisation du patient est décidée, tout le circuit sera libéré de toute personne jusqu'au service d'hospitalisation. Ce transfert est assuré par le service d'hospitalisation en coordination avec la surveillance générale de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM.

À ce titre, des signalétiques ont été mises en place au niveau des ascenseurs réservés aux patients COVID-19 pour sécuriser ce parcours. Après chaque transfert, une opération de désinfection immédiate est entamée dès le poste de triage jusqu'au service d'hospitalisation avec élimination des déchets selon la filière DASRI.

### **Au niveau du service d'hospitalisation**

Quatre services sont mobilisés pour la prise en charge des cas probables et confirmés de COVID-19 à savoir le service d'Infectiologie, de Pneumologie, de Médecine interne et de Réanimation et Soins Intensifs.

Tout d'abord, il a été désigné un référent COVID-19 au niveau de chaque service dédié à la prise en charge des patients atteints de COVID-19.

Dans un but d'isolement géographique et technique, chaque patient suspect est hospitalisé dans une chambre individuelle équipée d'un matériel dédié au patient COVID-19 (stéthoscope, thermomètre et autres) avec un téléphone. Les patients sont pris en charge en respectant rigoureusement les mesures préventives par tous les intervenants : médecins, infirmiers et agents de bionettoyage.

D'autres précautions préventives ont été mises en place à savoir :

- Utilisation de vaisselle jetable pour servir les repas ;
- Limitation du nombre d'intervenants, auprès du cas suspect, au minimum nécessaire à sa prise en charge.
- Considérer tous les déchets du patient comme DASRI.
- Interdire les visites pour ces malades.

Concernant la confirmation virologique, la Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) reste l'examen de référence. A cet effet, le prélèvement par écouvillonnage naso-pharyngé ou oro-pharyngé est effectué par des médecins qui ont bénéficié d'une formation par un microbiologiste. Ils doivent aussi renseigner la fiche d'accompagnement du prélèvement et c'est au Laboratoire Central de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM d'organiser le transport du prélèvement, mis sous triple emballage, jusqu'au laboratoire de l'Institut Pasteur d'Algérie (Annexe d'Oran) et de récupérer les résultats par la suite, à noter que l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM a lancé la RT-PCR à partir du mois de Juillet 2020.

Tous les autres prélèvements biologiques des patients COVID-19 sont étiquetés COVID-19.

### **Résultats des examens virologiques**

Deux situations sont possibles :

- Le résultat revient négatif : le médecin doit se référer aux données de la TDM thoracique .
- Si cette dernière est évocatrice ou compatible, le patient bénéficiera d'une prise en charge thérapeutique d'un patient probable d'infection COVID-19 par le protocole thérapeutique adopté par le MSPRH.
- Sinon, le patient sera considéré comme un cas exclu et sera pris en charge dans le circuit de soins habituel avec les mesures de précautions d'hygiène adaptées.
- Le résultat revient positif : le patient sera classé comme un cas confirmé et recevra une prise en charge thérapeutique d'infection COVID-19 par le même protocole thérapeutique.

### **Sortie du patient de l'HMRUO/2ème RM**

Une fois la guérison du patient est affirmée, le patient est déclaré sortant. La sortie du patient impose la mise en place d'un certain nombre de procédures de désinfection de la chambre qui sont communes quel que soit la situation du patient à sa sortie (guéri ou décédé).

### **Autres mesures prises à l'HMRUO/2ème RM**

- 1- Afin de standardiser et organiser le circuit de prise en charge médicale des patients COVID-19, un guide a été élaboré par le comité COVID-19 de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM.
- 2- Un groupe de travail est installé en parallèle pour suivre et étudier les dossiers des patients quotidiennement. Pour cela un dossier médical type a été élaboré par ce groupe de travail pour assurer la traçabilité de toutes les actions de soins menées lors de l'hospitalisation d'un patient suspect d'infection COVID-19 ; un rapport est transmis quotidiennement à Monsieur le Directeur Général de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM.

- 3- Le Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CLIN) a poursuivi la sensibilisation et la formation du personnel de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM sur les précautions préventives à entreprendre en milieu hospitalier dans ce contexte épidémique :
- soit par passage au niveau des services pour éviter les rassemblements.
  - soit par des affiches sur les mesures préventives contre la maladie de COVID-19.

Des simulations ont été aussi organisées portant surtout sur les procédures d'habillage et de déshabillage des moyens de protection ciblant : les médecins, les infirmiers et les agents de bionettoyage.

- 4- Le recours à la kinésithérapie représente une nécessité pour certains patients notamment en réanimation ; ceci a été pris en compte dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19 au niveau de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM.
- 5- Le volet psychologique a été aussi pris en considération par l'implication des psychologues voire même des psychiatres.
- 6- Un arrêt des systèmes de ventilation/climatisation de la chambre dans laquelle le patient a été isolé, est effectué de façon obligatoire. Pour les autres patients non COVID-19 hospitalisés à l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM, les visites sont limitées à une personne par patient et seulement le jeudi. Une caméra thermique a été installée au niveau de l'accès des patients et visiteurs.
- 7- Deux numéros verts et des lignes téléphoniques ont été mis en service pour répondre aux préoccupations des éléments de la 2<sup>ème</sup> RM 24h/7j.
- 8- En cas de nécessité, le SAMU de l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM a procédé à équiper des ambulances notamment par les moyens de réanimation afin d'assurer l'évacuation d'un patient à tout moment.
- 9- En cas de décès, le défunt sera transféré à la morgue en respectant les précautions préventives avec la désinfection du circuit et la sensibilisation de

sa famille. L'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM assure le transport des dépouilles par des ambulances jusqu'à l'inhumation du défunt au cimetière.

## Conclusion

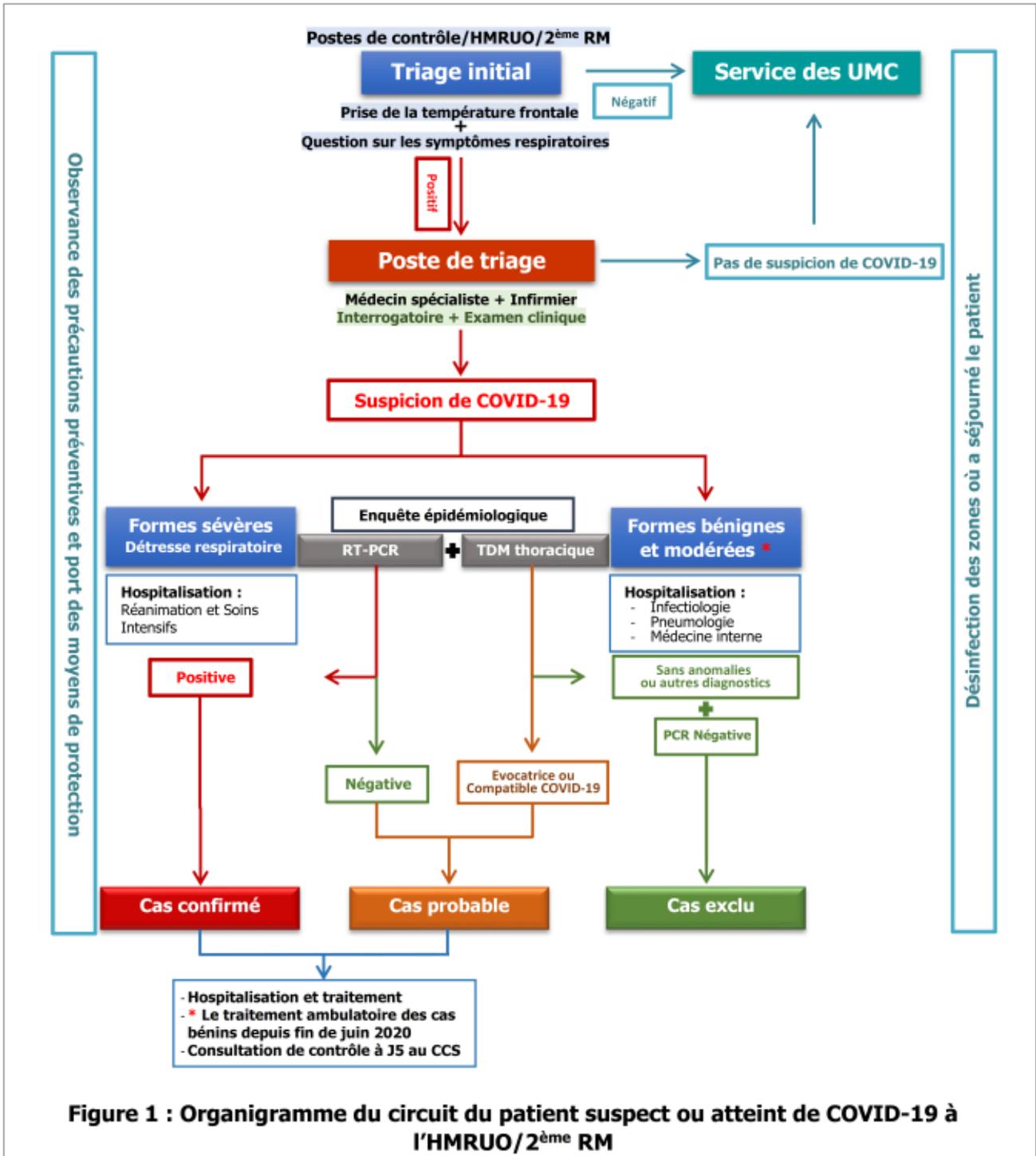
Dans tous les contextes épidémiques, le circuit du patient permet une organisation fluide de soins pour assurer la prise en charge des patients suspects et confirmés. La réorganisation des parcours de soins dans le cadre de l'épidémie actuelle est indispensable. Pour cela, il est nécessaire de privilégier un circuit d'accueil court pour un patient COVID-19 directement vers les services de référence. Cette réorganisation nécessite de répondre à trois objectifs:

- Protéger et rassurer les malades, les accompagnants, mais aussi les personnels soignants et administratifs contre le risque infectieux ;
- Permettre la poursuite et le maintien d'une activité structurée, adaptée à l'évolution de l'épidémie et aux capacités locales des établissements ;
- Rassurer le patient sur la qualité de sa prise en charge au sein de l'établissement de santé.

Au sein de notre structure , cette organisation s'articule sur les points suivants : la protection du personnel, la protection des patients, la détection des patients suspects d'être atteints de COVID-19 et leur prise en charge.

## Bibliographie

- [1] WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 1 – 21 January 2020).
- [2] Recommandations de la SF2H relatives à l'organisation du parcours des patients, à la protection des patients et des personnels à l'heure du déconfinement et de la reprise de l'activité médico-chirurgicale non COVID-19 en milieu de soins Version révisée du 12 mai 2020.
- [3] Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Plan de préparation et de riposte à la menace de l'infection coronavirus COVID-19. Algérie 2020.
- [4] OMS. Pandémie de maladie à coronavirus (COVID-19) mars 2020.
- [5] Ministère des solidarités et de la santé publique. Préparation au risque épidémique COVID-19. Guide méthodologique. France 25 février 2020.



**Figure 1 : Organigramme du circuit du patient suspect ou atteint de COVID-19 à l'HMRUO/2<sup>ème</sup> RM**

Disponible en ligne sur [www.mdn.dz](http://www.mdn.dz) et sur [www.atrss.dz](http://www.atrss.dz) /Revue Médicale de l'HMRUO, Volume 7 N°3



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran  
Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA  
**LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO**  
B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tél: 041.58.71.  
Fax : 041.58.71.90 Email : [hmruo@mdn.dz](mailto:hmruo@mdn.dz)



## Article original

### Profil dynamique des résultats de RT-PCR chez les patients hospitalisés pour COVID-19 au niveau de l'HMRUO

L.BENMAHDI <sup>(1)</sup>, M.HANBA <sup>(2)</sup>, K.HIMMI <sup>(3)</sup>, A.LAZZAZ <sup>(1)</sup>, AA.LOUAIL <sup>(1)</sup>, N.LERIDI <sup>(1)</sup>, F.BOUOUDEN <sup>(1)</sup>, A.MESSAOUDI <sup>(1)</sup>.

(1) : Service du Laboratoire central / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.  
(2) : Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.  
(3) : Service de Médecine Légale / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.



## Résumé :

**Introduction :** Une pandémie d'infection par un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) s'est déclarée depuis Décembre 2019, d'abord en Chine, atteignant plus de 25 millions cas d'infections confirmées au mois d'Aout. La détection de l'acide nucléique du SARS-CoV-2 par PCR en temps réel (RT-PCR) est le gold standard pour la confirmation de l'infection à partir des prélèvements nasopharyngés. L'objectif de ce travail était de décrire le profil dynamique de la RT-PCR chez les patients hospitalisés COVID-19 au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

**Matériels et Méthode :** Parmi les 100 patients ayant été hospitalisés pour suspicion de COVID-19 au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, 40 patients ont été inclus dans cette étude. Par contre, les patients qui ont été hospitalisés sur la base d'une TDM thoracique ainsi que les patients décédés avant le huitième jour de suivi, ont été exclus. Les caractéristiques démographiques des patients ont été recueillies. Des échantillons des voies respiratoires supérieures (écouvillons nasaux) ont été obtenus et analysés par RT-PCR pour confirmer l'infection par le SARS-CoV-2 et pour le suivi du profil dynamique jusqu'à la négativation.

D'autres Tests sérologiques, citons : Les dosages par flux latéral (LFA), également connus sous le nom de dosages immunochromatographiques à flux latéral peuvent détecter des anticorps au virus à partir du sang du patient (teste rapide).

Ces tests de flux latéral d'anticorps pour le SRAS-CoV-2 sont produits sous forme de kits, ils nécessitent une goutte de sang du patient, provenant soit d'une veine, soit d'une petite piqûre au doigt.

La sérologie par ELISA à la recherche des anticorps de type IgM et IgG.

\*Au laboratoire de microbiologie de l'HMRUO, on pratique actuellement la technique RT-PCR automatisée (depuis le 02/07/2020).

**Résultats :** Sur les 40 patients inclus dans l'étude, l'âge moyen était de 48.65 ans et un sex-ratio de 2.5, un nombre de 137 tests RT-PCR a été réalisé avec une moyenne de 3.4 tests par patient. La durée moyenne de négativation de la RT-PCR dans les prélèvements nasopharyngés était de 9 jours et la durée la plus longue pour la conversion de l'ARN viral était de 24 jours. Les résultats de notre étude montrent que le taux de conversion de la RT-PCR a augmenté de 62.5% à j8 vers 92.5% à j10. Les patients âgés de plus de 50 ans ont présenté une durée plus longue pour la conversion de l'acide nucléique virale.

**Conclusion :** Cette étude a mis en évidence le profil dynamique de la RT-PCR au cours de l'évolution de la maladie COVID-19 qui se caractérise par une forte transmission interhumaine. La négativation de la RT-PCR est un critère clé de guérison et de sortie de l'isolement.

**Mots clés:** SRAS-CoV-2, RT-PCR, Profil dynamique, Conversion négative.

## Summary:

**Introduction:** A new coronavirus (SARS-CoV-2) infection has been occurring since December 2019, first in China, and currently with more than 25 millions confirmed cases in August. The detection of SARS-CoV-2 nucleic acid by RT-PCR is the gold standard for confirmation of the infection from nasopharyngeal swabs. The objective of this study was to describe the dynamic profile of RT-PCR.

**Materials and method:** Among the 100 hospitalized patients diagnosed with COVID-19 at the Regional University Military Hospital of Oran, 40 patients were included in this study. Were excluded from this data, patients hospitalized based on chest CT scan and who died before the eighth day of follow-up. The demographic characteristics of the patients were collected. Upper respiratory tract samples (nasal swabs) were obtained and analysed by RT-PCR to confirm SARS-CoV-2 infection and then for dynamic RT-PCR profile monitoring until negativation.

**Results:** The mean age of the 40 patients included in the study was 48.65 years with a sex ratio of 2.5. We performed a rate of 137 RT-PCR tests with a mean of 3.4 tests per patient. The mean duration of RT-PCR conversion in nasopharyngeal specimens was 9 days and the longest duration for viral RNA conversion was 24 days. The results of our study show that the RT-PCR conversion rate increased from 62.5% at day8 to 92.5% at day10. Patients over the age of 50 years presented a longer duration of viral nucleic acid conversion.

**Conclusion:** this study has demonstrated the dynamic profile of RT-PCR during the COVID-19 evolution, which is characterized by high inter-human transmission. The negativation of RT-PCR is a key criterion for recovery and exit from isolation.

**Key words:** SARS-CoV-2, RT-PCR, Dynamic profile, Negative conversion.

© 2020. HMRUO. MDN | Tous Droits Réservés

## Introduction

Le diagnostic du SARS-CoV-2 par RT-PCR est considéré comme le gold standard [1]. Les amorces conçues pour cibler l'ORF1ab, le gène de la protéine enveloppe (gène E) ou le gène de la protéine de la nucléocapside (gène N) se sont avérés à la fois sensibles et spécifiques au nouveau virus du SARS-CoV-2 et ont exclu la plupart des autres coronavirus (229E, OC43 et MERS) [2,3].

Les limites de cette technologie sont évidentes. Les patients qui sont positifs aux tests RT-PCR peuvent être diagnostiqués comme infectés par le SARS-CoV-2, tandis que des résultats négatifs aux tests ne peuvent exclure cette possibilité [4].

## Matériels et méthode

**Conception de l'étude et participants :** Une étude rétrospective descriptive et monocentrique a été menée au niveau de l'HMRUO/2°RM. Entre le 29 MARS et 15 MAI 2020, un total de 100 patients a été hospitalisé, présentant des signes de pneumonie et/ou une image radiologique en faveur de l'infection par SARS-COV-2. Nous avons inclus 40 patients sur la base d'une preuve biologique par RT-PCR.

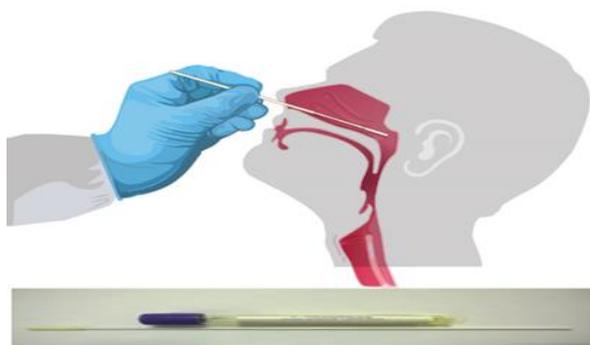
**Collecte de données :** Les données cliniques et les résultats de la RT-PCR pour la détection de l'acide

nucléique viral du SARS-CoV-2, ont été collectées à partir d'une base de données informatisée.

**Prélèvement** : Afin d'obtenir correctement un échantillon d'écouvillon nasopharyngé, ce dernier doit être inséré profondément dans les fosses nasales et devrait provoquer des "larmes".

Les patients vont probablement tressaillir [5], mais cela signifie que le prélèvement a atteint la cible (**figure1**). Les écouvillons doivent être maintenus en place pendant 10 secondes tout en faisant tourner l'écouvillon trois fois. Les écouvillons doivent avoir floqué des fibres synthétiques non toxiques telles que le polyester ainsi que les poignées en nylon synthétique [6].

Le prélèvement d'un échantillon sur écouvillon nasopharyngé/oropharyngé peut comporter un risque de transmission du SARS-CoV-2, en particulier la transmission par voie aérienne.



**Figure1:** Prélèvement nasopharyngé [7].

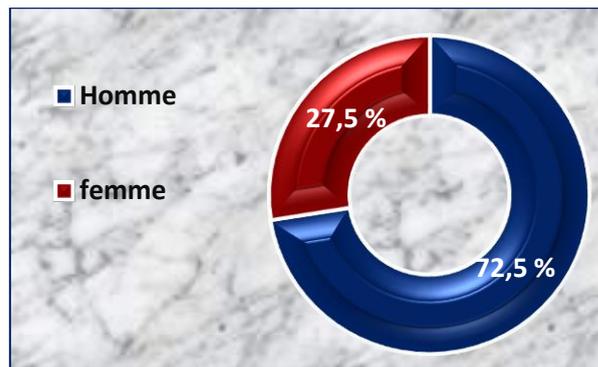
**Essai d'amplification en RT-PCR pour le SARS-CoV-2 :**

Le test RT-PCR a été réalisé au niveau de l'institut Pasteur d'Algérie antenne d'Oran à l'aide d'un kit de détection des acides nucléiques COVID-19, conformément au protocole du fabricant Chinois. Deux gènes cibles, dont le cadre de lecture ouvert 1ab (ORF1ab) et la protéine de nucléocapside (N).

**Résultats**

**Caracteristiques demographiques :**

Parmi les 100 patients hospitalisés, un total de 40 patients diagnostiqués comme COVID-1 ont été inclus dans cette étude . Ont été exclus : les patients hospitalisés sur la base d'un scanner thoracique et les patients décédés avant le huitième jour de suivi. Nous avons constaté une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2.5 (**Figure2**).



**Figure2 :** Répartition des cas COVID-19 en fonction du sexe.

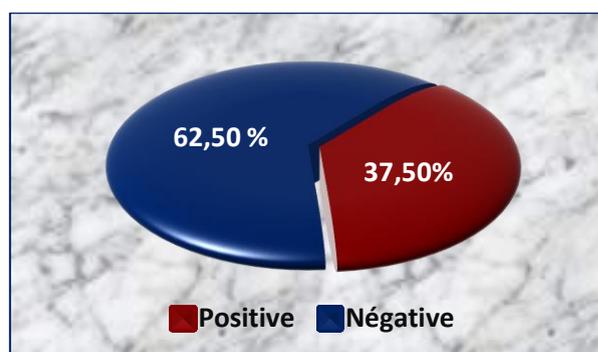
L'âge moyen des patients était de 46.85 ans ± 15.20. 7.5% des patients étaient âgés de moins de 30 ans, 52.5 % âgés entre 30 et 49 ans et 27.5% entre 50 et 69 ans. Enfin 2.5% des patients dépassent les 60ans. (**Tableau1**).

**Tableau 1** : Caractéristiques démographiques (n=40).

<b>Age moyen</b>	48.49 ans ± 16.44	
<b>fourchette</b>	18–85	
<b>Age</b>	Fréquence	pourcentage
<b>≤30</b>	3	(7,5 %)
<b>30-49</b>	21	(52,5 %)
<b>50-69</b>	11	(27,5 %)
<b>≥70</b>	5	(12,5 %)

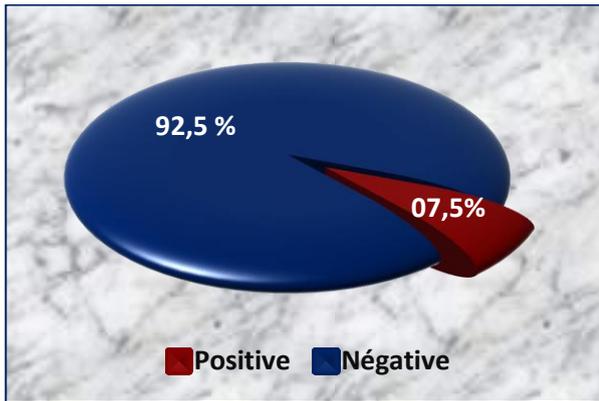
**Profil dynamique de l'infection COVID-19**

Le nombre total de tests RT-PCR pour le SARS-CoV-2 pour les 40 patients inclus était de 137, avec une moyenne de 3,4 tests par patient. La durée moyenne de négativation de RT-PCR était de 9 jours. La durée la plus longue pour la conversion de l'ARN viral était de 24 jours. Le premier suivi par RT-PCR à 8 jours montre que 62.5% des patients étaient négatifs (**Figure 3a**).



**Figure 3a** : Profil de négativation à J8.

Lors du deuxième suivi (à J10) (37/40) 92.5% des patients sont négatifs (**Figure 3b**).



**Figure 3b** : Profil de négativation à J10.

## Discussion

Cette étude constitue la première série de cas de COVID-19 décrite à l'HMRUO concernant 40 patients hospitalisés. Les études précédentes ont suggéré que le coronavirus est plus susceptible d'infecter des personnes âgées ayant des fonctions immunitaires plus faibles [8,9]. Nous avons recueilli les résultats des tests RT-PCR du SARS-CoV-2 et effectuer l'analyse des sous-groupes par âge et par sexe.

Dans cette étude, les données de 100 patients ont été recueilli dont 40% ont été confirmé par PCR. Zunyou Wu et al ont rapporté un taux plus élevé avec 62.5% [10], dû probablement à la sensibilité du kit de PCR ainsi que la méthode de prélèvement de l'échantillonnage utilisée.

Parmi les 40 patients inclus dans l'étude, 72.5% était de sexe masculin avec un sex-ratio de 2.5. Ces données rejoignent celles de la littérature [11,12]. Ceci peut être en rapport avec les concentrations plasmatiques d'ACE2 (les récepteurs de SARS-CoV-2) qui sont plus élevées chez les hommes par rapport aux femmes [13].

Dans cette étude un nombre de 137 tests RT-PCR a été réalisé avec une moyenne de 3.4 tests par patient, ce qui est proche de l'étude de Xiao et al avec une moyenne de 3.7 tests par patient [14]. La durée moyenne de négativation de la RT-PCR dans les prélèvements nasopharyngés était de 9 jours. Yun Ling et al ont rapporté une durée proche avec 9.5 jours [15]. Par opposition à nos résultats, de nombreux auteurs ont montré une durée plus longue pour la négativation de la RT-PCR. Zhou et al ont rapporté qu'à

J10, 90% des femmes et 92% des hommes étaient négatifs. Les résultats de négativation de la RT-PCR en fonction de l'âge sont résumés dans la (**Figure 4**).

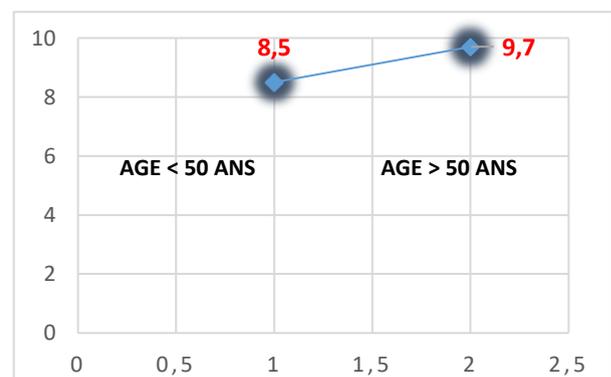


**Figure 4** : Profil dynamique de négativation de la RT-PCR à J8 et J10 par tranche d'âge.

L'ARN viral a persisté pendant une durée moyenne de 20 jours [16]. Il en est de même pour Xiaowen Hu et al où une durée moyenne de 14 jours a été observée [17]. Ces écarts pourraient être attribués à des différences de gravité de la maladie ainsi qu'aux méthodes d'échantillonnage.

La durée la plus longue pour la conversion de l'ARN viral était de 24 jours, Kelvin Kai-Wang To et al ont rapporté une durée de 25 jours [18], Xiao et al ont rapporté que la plus longue durée était de 42 jours[14].

Dans notre étude, les patients présentant une conversion prolongée de l'acide nucléique viral ont tendance à être plus âgés > 50 ans (**figure 5**), ces résultats rejoignent ceux de Xiaowen Hu et al qui ont aussi rapporté que l'âge > 45 ans est lié à une conversion prolongée [17]. Une explication possible est que le dysfonctionnement du système immunitaire chez les patients âgés engendre une durée plus longue afin de neutraliser le virus.



**Figure 5**: Durée moyenne de conversion par tranche d'âge.

Notre étude présente plusieurs limites qu'il convient de prendre en considération.

Premièrement, le nombre relativement faible de patients inclus. Deuxièmement, cette étude a uniquement examiné le profil dynamique du SARS-CoV-2, alors que d'autres facteurs n'ont pas été pris en compte.

Néanmoins, ce travail a permis d'illustrer le profil dynamique de la RT-PCR afin d'améliorer la méthode de prise en charge des patients COVID-19 positifs.

## Conclusion

La propagation de la pandémie de la COVID-19 peut être corrélée à sa capacité de transmission rapide inter-humaine et l'existence de porteurs sains. Les critères de sortie de l'isolement associent une disparition des symptômes de l'infection par SARS-CoV-2 et une RT-PCR négative sur deux prélèvements nasopharyngés réalisés à 48 heures d'intervalle.

Cette étude a mis en évidence le profil dynamique de la RT-PCR chez les patients COVID-19 positifs au cours de l'évolution de la maladie.

Nous avons suggéré une observation prolongée et une confirmation répétée du test RT-PCR chez les personnes âgées.

## Bibliographie :

- [1] Shen M, Zhou Y, Ye J, Abdullah Al-Maskri AA, Kang Y, Zeng S, Cai S. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus. *J Pharm Anal.* 2020 Mar 1.
- [2] Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, Ng DYM, Wan CKC, Yang P, Wang Q, Peiris M, Poon LLM. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin Chem* 2020.
- [3] Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, Bleicker T, Brunink S, Schneider J, Schmidt ML, Mulders DG, Haagmans BL, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, Goderski G, Romette JL, Ellis J, Zambon M, Peiris M, Goossens H, Reusken C, Koopmans MP, Drosten C. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020; 25
- [4] Li D, Wang D, Dong J, et al. False-Negative Results of Real-Time Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Korean J Radiol* 2020;21(4):505-08.
- [5] Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *J Clin Microbiol.* 2020 ; JCM.00512-20.
- [6] Druce J, Garcia K, Tran T, Papadakis G, Birch C. 2012. Evaluation of swabs, transport media, and specimen transport conditions for optimal detection of viruses by PCR. *J Clin Microbiol* 50:1064-5.
- [7] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- [8] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 :507–13
- [9] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;:]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506
- [10] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA.*
- [11] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *JAMA.* 2020;323(16):1574-1581.
- [12] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *JAMA.* 2020;e206775.
- [13] Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1810-1817.
- [14] Xiao AT, Tong YX, Gao C, Zhu L, Zhang YJ, Zhang S. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: A descriptive study [published online ahead of print, 2020 Apr 11]. *J Clin Virol.*
- [15] Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1039-1043.
- [16] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.*
- [17] Hu X, Xing Y, Jia J, et al. Factors associated with negative conversion of viral RNA in patients hospitalized with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Sci Total Environ.* 2020;728:138812.
- [18] To KK, Tsang OT, Leung WS, 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 - 574.

Disponible en ligne sur [www.mdn.dz](http://www.mdn.dz) et sur [www.atrass.dz](http://www.atrass.dz) /Revue Médicale de l'HMRUO, Volume 7 N°3



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran  
Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA  
**LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO**  
B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tél: 041.58.71.79-83  
Fax : 041.58.71.90 Email : [hmruo@mdn.dz](mailto:hmruo@mdn.dz)



## Article original

### TDM thoracique et Pneumonie à COVID 19 : Etude rétrospective de 121 cas suspects d'infection par COVID 19, à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire D'Oran.

N.BRAHIM MEFLAH <sup>(1)</sup>, T.BASSAÏD <sup>(2)</sup>, M.HANBA <sup>(2)</sup>

(1)Service de Radiologie / HMRUO/2°RM.

(2)Service d'épidémiologie et de médecine de travail/HMRUO/2°RM.



## Résumé :

L'infection par COVID-19 est diagnostiquée par la RT-PCR, qui constitue l'examen de référence. Par ailleurs cette infection se manifeste par une pneumonie virale non spécifique décelable au scanner. Ce dernier permet de porter le diagnostic en cas des lésions typiques.

Le but de notre étude rétrospective de 121 cas suspects d'infection par le SARS-CoV-2 est de rapporter les résultats de la TDM thoracique et de les comparer aux résultats de la RT-PCR.

Les résultats de cette étude sont repartis en 49 cas confirmés (avec PCR positive), 38 cas probables (avec PCR négative et scanner positif) et 34 cas exclus (avec scanner et PCR négatifs). La sensibilité et la spécificité de la TDM thoracique est respectivement de 87.8 % et de 47,2 %, en prenant comme référence le résultat de la PCR, avec un taux de concordance de 63,6 % entre les données radiologiques et la biologie.

Les signes radiologiques les plus typiques sont le verre dépoli (89% des scanners positifs) suivi par la condensation parenchymateuse pulmonaire (77% des scanners positifs) avec une topographie postérieure, basale (86% des scanners positifs), périphérique sous pleurale et bilatérale (80%).

Les résultats de notre étude montre l'importance de La TDM thoracique, sans injection du produit de contraste iodé, en cas de forte suspicion d'infection à COVID 19, pour un diagnostic précoce afin d'assurer un confinement et un traitement précoce des patients.

**Mots clés :** COVID-19, SARS-Cov-2, ~~Sethoapic~~ Thoracique

## Summary:

COVID19 infection is diagnosed by RT-PCR, which is the gold standard. In addition, this infection manifests itself by a non-specific viral pneumonia detectable on the CT.

The aim of our retrospective study of 121 suspected cases of SARS-CoV-2 infection is to report the results of chest CT and compare them to the results of RT-PCR.

The results of this study are divided into 49 confirmed cases (with positive PCR), 38 probable cases (with negative PCR and positive chest CT) and 34 excluded cases (with negative chest CT and PCR). The sensitivity and specificity of chest CT are 87.8% and 47.2% respectively, taking the PCR result as a reference, with a concordance rate of 63.6% between the radiological data and the biology.

The most typical radiological signs are ground glass (89% of positive chest CT) followed by pulmonary parenchyma condensation (77% of positive chest CT) with posterior, basal (86% of positive chest CT), sub pleural peripheral and bilateral topography (80%).

The results of our study show the importance of chest CT, without contrast product, in case of suspected COVID 19 infection, for an early diagnosis in order to ensure containment and early treatment of patients.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, CT scan.

© 2020. HMRUO. MDN | Tous Droits Réservés

## Introduction

L'épidémie de coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le SARS-CoV-2 est apparue pour la première fois, en Décembre 2019 à Wuhan, en Chine. Elle s'est rapidement propagée aux autres pays du monde, créant une pandémie [1]. Le taux de mortalité dans le monde varie de 4,3 [2] à 11% [3].

En Algérie, le premier cas testé positif est déclaré le 25 février 2020, puis à partir du premier mars, un foyer de contagion s'est formé dans la wilaya de Blida, transmis par une famille Algérienne établie en France [4]. Cette pandémie s'est répandue par la suite dans les 48 wilayas du pays.

La TDM thoracique sans injection de contraste iodé s'est imposée comme une méthode de diagnostic rapide et efficace de l'infection virale du COVID 19, bien que la PCR reste la référence [5, 6,7].

En effet, cet examen radiologique peut être négatif 4 à 5 jours après l'apparition des signes cliniques[5,8].

Dans ce contexte, des études ont rapporté des cas de patients symptomatiques avec une PCR négative, alors que la TDM thoracique a montré des lésions typiques de pneumonie virale [9,10].

Le but de notre étude est de rapporter les résultats de la TDM thoracique et de les comparer aux résultats de la RT-PCR chez les patients symptomatiques.

## Matériels et méthode

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective mono centrique, s'étendant sur une durée de 52 jours ; (premier Avril au 20 Mai 2020), ayant colligée 121 cas suspects d'infection par le SARS-CoV-2 et pris en charge à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran. Durant

cette période, une TDM thoracique de haute résolution (HR) sans produit de contraste (SPC) a été réalisée à l'admission, pour tous ces cas suspectés d'infection à COVID 19 sur la base de signes cliniques évocateurs (Guide COVID-19 HMRUO) : fièvre, toux sèche, dyspnée, douleur thoracique, anosmie, céphalée, asthénie, signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et notion de contact positive.

Les patients sont classés à leur admission, sous une des trois formes cliniques suivantes : bénigne (patient en bon état général, sans comorbidités ou facteur de risque associé présentant un syndrome pseudo-grippal), modérée (patient âgé de plus de 65 ans, présentant des comorbidités ou des facteurs de risques associés), ou sévère (patient présentant un SDRA ou des signes cliniques de gravité).

Tous les « cas suspects » sont par la suite hospitalisés, des prélèvements de gorge sont effectués et adressés à l'annexe d'ORAN de l'institut Pasteur d'Algérie, pour dépistage du SARS-CoV-2 par RT-PCR.

Nous avons réalisé 121 TDM thoraciques HR low-dose sur une machine dédiée de type GE (Révolution à 128 barrettes), sans injection de produit de contraste iodé et 08 Angio-TDMs explorant les artères pulmonaires.

Le protocole de balayage principal est le suivant : Tension du tube, 120 kV; modulation de courant de tube : 120 mA – 380 mA; configuration du détecteur : 128 × 0,625 mm; temps de rotation, 0,5–0,7 sec ; épaisseur de tranche : 3 mm; pas (pitch) : 0,984 et reconstruction : 0,625 mm.

Toutes les images sont visualisées dans une fenêtre pulmonaire (largeur : 1600 UH et centre de : - 600 UH) et dans une fenêtre médiastinale (largeur de : 400 HU et centre : 40 UH). 08 Angio-TDMs thoraciques sont réalisées avec une injection intra veineuse d'un volume

de 80 ml d'un produit de contraste iodé, dosé à 300 mg/mL, suivies par un rinçage des vaisseaux par du sérum physiologique. Le débit d'injection est de 4-5 mL/s.

Le déclenchement de l'acquisition est automatique dès l'arrivée du produit de contraste à la région d'intérêt au niveau de la lumière du tronc de l'artère pulmonaire.

Les résultats du scanner thoracique : positifs (évocateurs ou compatibles avec une pneumonie de type COVID-19) ou négatifs (sans anomalies ou non évocateurs d'une pneumonie de type COVID-19), sont rapportés selon les recommandations de la Société Française de Radiologie (SFR), qui constituent un document de base concernant les indications (pas de radiographie de thorax ; il faut d'emblée réaliser un scanner sans injection de contraste. L'injection de contraste est en cas de forte suspicion de complications thrombo emboliques), le type d'examen à réaliser en présence d'une suspicion de COVID-19 en vue de son diagnostic, la conduite à suivre pour les professionnels (circuits et moyens de protection ) et les aspects tomodensitométriques rencontrés dans ce cadre (souvent du verre dépoli de différentes formes et des condensations non systématisées ). Le taux de la détection de la pneumonie de COVID-19, basé sur le résultat de la TDM, est comparé à la RT-PCR.

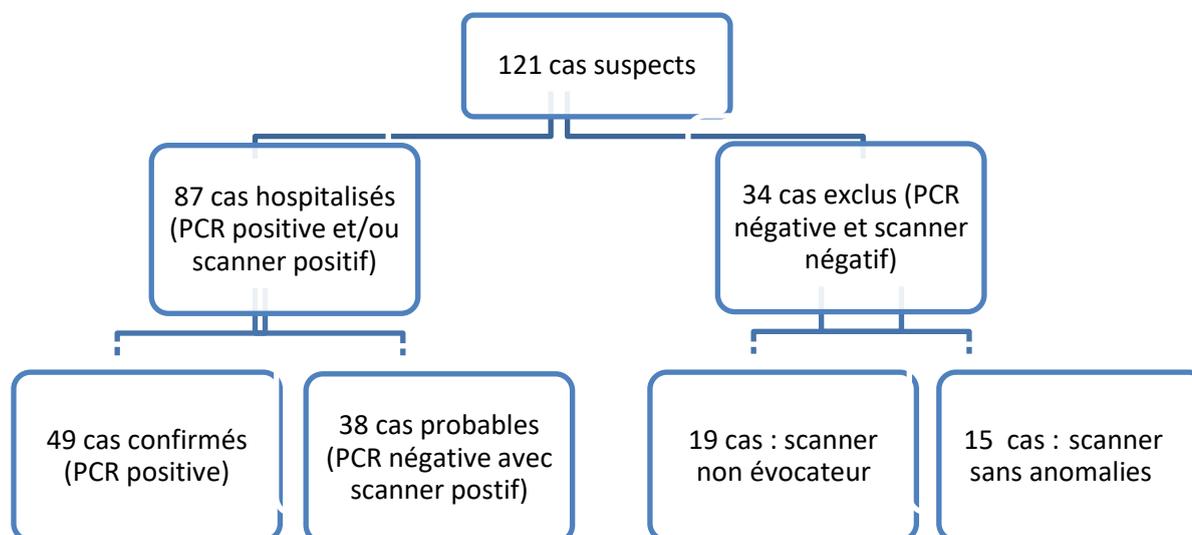
L'analyse statistique était réalisée par un logiciel Epi-info (version 7.2.3.0), collectant les données sur une fiche technique préétablie et exploitée par le logiciel: SPSS 22).

## Résultats

121 patients définis comme « cas suspects » ont bénéficié d'un scanner thoracique dès la suspicion. Ils ont eu un prélèvement de gorge pour le test de RT-PCR à J1 d'admission. La PCR à J1 pour le COVID-19 est revenue positive pour 49 patients et négative pour 72 patients.

Les 121 cas suspects sont repartis selon l'organigramme suivant (**Figure 1**) : Le scanner thoracique a permis de reclasser 38 cas (PCR négative) en cas probables selon la dernière recommandation adoptée par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.

La population d'étude a porté sur 121 patients suspects dont 87 cas entre confirmés et probables soit sur PCR soit sur TDM. Sur ces 87 cas, nous avons recensé 60 hommes (69%) et 27 femmes (31 %), avec un sex-ratio de 2,2. L'âge moyen était de 48.5 ans [IC 95% : 44,6-52,4].



**Figure 01 :** Répartition des cas suspects de l'infection à COVID 19

La confrontation des données du scanner thoracique avec les données de la PCR est indiquée dans les tableaux suivants : (**tableau 1 et 2**)

**Tableau 1 :** Résultats des scanners et des PCR

	PCR positive	PCR négative	total
<b>Scanner positif</b>	43 cas	38 cas	81 cas

<b>Scanner négatif</b>	06 cas	34 cas	40 cas
<b>total</b>	49 cas	72 cas	121 cas

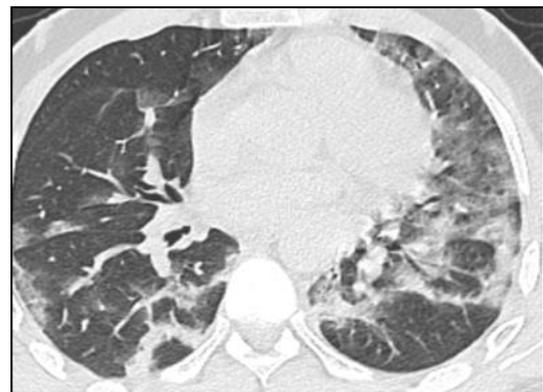
**Tableau 2 :** Répartition de Résultats des scanners et des PCR

	PCR positive	PCR négative	Total
<b>Scanner évocateur (typique)</b>	37cas	19 cas	56 cas
<b>Scanner compatible (incomplètement typique)</b>	06 cas	19 cas	25 cas
<b>Scanner non évocateur</b>	00 cas	19 cas	19 cas
<b>Scanner sans anomalie</b>	06 cas	15 cas	21 cas
<b>total</b>	49 cas	72 cas	121 cas

La sensibilité de la TDM thoracique est de 87.8 % et la spécificité est de 47,2 %, en prenant comme examen de référence le résultat de la PCR. Le taux de concordance observé entre les données du scanner thoracique et la PCR est de 63,6 %.

56 sur 87 patients présentent des lésions très évocatrices sur la TDM thoracique de pneumonie virale de type COVID-19 (tableau 2); Opacités et /ou des condensations et /ou des hyper atténuations en verre dépoli de topographie sous pleurale, périphérique, postérieure et basale (**Figure 2, 3 et 4**), des nodules sous pleuraux entourés de verre dépoli ou des nodules avec halo inversé sont eux même des lésions évocatrices de pneumonie de type COVID-19 (**Figure 5 et 6**).

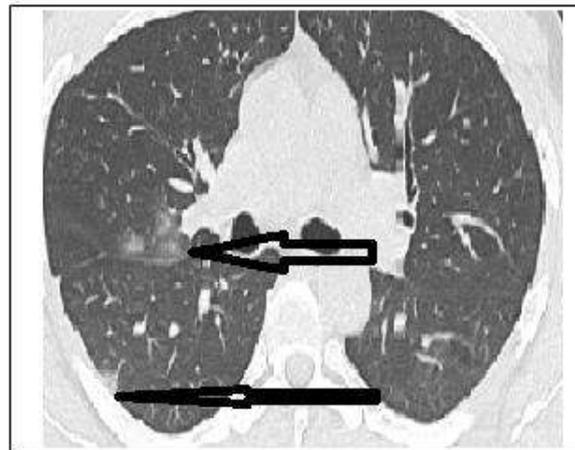
**Figure 2 (a/b) :** Coupes TDM thoracique HR en fenêtre parenchymateuse pulmonaire passant par la base des poumons (a) et agrandissement sur la base gauche (b), chez un homme jeune 34 ans, réalisée 4 jours après le début de la symptomatologie respiratoire, montre un aspect évocateur de pneumonie virale ; sous formes des plages d’hyper atténuations « en verre dépoli » de topographie Périphérique , sous pleurale, bilatérale, postérieure et basale. On note l’absence d’effacement des contours des vaisseaux (paraissent dilatés) au sein de la lésion.



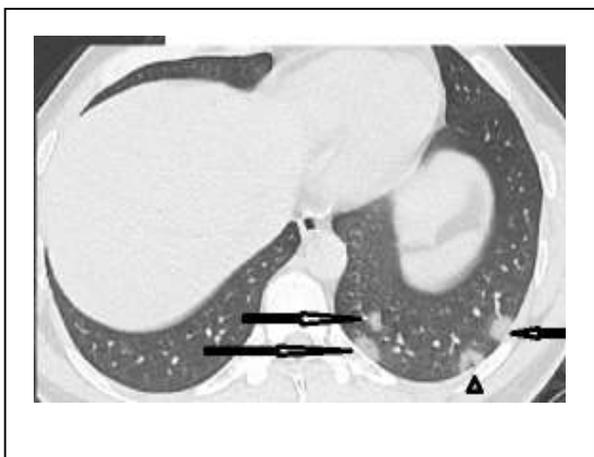
**Figure 3 (a/b) :** Coupes TDM thoracique HR en fenêtre parenchymateuse pulmonaire passant par la base des poumons (a) et reconstruction3D (b) d’un autre cas confirmé d’une pneumonie COVID 2. Des condensations et verre dépoli, en plages périphériques, sous pleurales, bilatérales, postérieures et basales. L’aspect est évocateur de l’infection, avec une atteinte estimée comme sévère (50-75%)



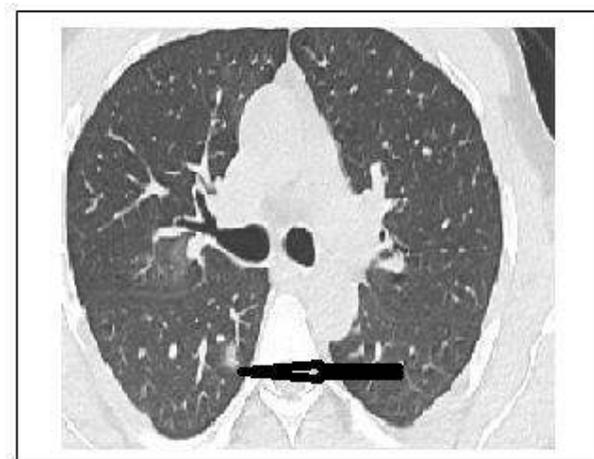
**Figure 4 :** Un cas d'un autre patient présentant des condensations basales sous pleurales bilatérales asymétriques plus importantes à droite. Noter un aspect arciforme des condensations de la base du poumon gauche.



**Figure 6 B :** Un cas présentant des nodules denses entourés de verre dépoli (flèche), sous pleuraux au niveau LID et centraux du LSD.



**Figure 5 :** Un cas d'un autre patient présentant des nodules denses (flèche) et en verre dépoli (logues flèches fines), sous pleuraux au niveau de la base du poumon gauche. Présence d'un nodule avec signe de halo inversé (tête de flèche)



**Figure 6 A**

25 sur 87 patients présentaient des lésions compatibles de pneumonie virale de type COVID 19 ; atteinte unilatérale, topographie centrale, atteinte isolée des apex, des nodules sans association avec de verre dépoli. Les signes radiologiques sont récapitulés dans le tableau suivant (**tableau 03**)

**Tableau 03 :** répartition des malades et récapitulatif des lésions TDM

Caractéristiques de 87 cas inclus	Résultats
<b>Age :</b>	48,48. +/- 18,32 (varie entre 18 et 88 ans)
Moins de 20	05 (06 %)
Entre 20 et 39 ans	34 (39 %)
Entre 40 et 59 ans	26 (30 %)
Entre 60 et 79 ans	19 (22 %)
80 et plus	03 (03%)
<b>Genre :</b>	
Hommes	60 (69%)
Femmes	27(31%)
<b>Résultats de scanner :</b>	
<b>Présence de signe de pneumonie virale :</b>	81 sur 87 (93% des cas inclus)
Scanner évocateur	56 sur 81 (69%)
Scanner compatible	25 sur 81 (31%)
<b>Les signes radiologiques :</b>	
Verre dépoli	72/81 (89%)
condensation	62/81 (77%)
Réticulation intra lobulaire	16/81 (20%)
Crazy paving	14/81 (17%)

Nodule	10/81 (12%)
Signe de halo inversé	05/81 (06%)
Bronchogramme aérique	17/81 (21%)
<b>Prédominance des lésions :</b>	
Base / Apex	70/11 (86%/14%)
<b>Le coté atteint :</b>	
Droit	9/81 (11%)
Gauche	7/81 (9%)
Les deux poumons	65/81 (80%)
<b>Nombre des lésions</b>	
Une seule lesion	12 (14%)
Deux lésions	07 (08%)
Trois lésions et plus	62 (71%)
<b>Topographie des lésions :</b>	
Sous pleurale	64 (79%)
Périphérique	73 (90%)
central	11 (14%)
mixte	05 (6%)
<b>Pas signe de pneumonie virale</b>	06 sur 87 (07% des cas inclus)

## Discussion :

Dans notre série, la sensibilité et la spécificité de la TDM thoracique sont respectivement de 87,8% et de 47,2%, comparées avec celles de l'étude de T. Ai et al. ( de 97 % et 25% [11]).

Dans 12,2% des cas de PCR positive (6 sur 49 cas), le scanner n'a pas montré d'anomalies. Les patients de ce groupe étaient tous jeunes (âge maximum de 40 ans). Ils ne présentaient aucune comorbidité, ils étaient apyrétiques et présentaient des céphalées et une symptomatologie purement ORL avec anosmie comme signe constant.

Ces patients étaient exempts de toute symptomatologie respiratoire basse (pas de toux sèche, de dyspnée, d'essoufflement ou douleur thoracique).

Il y avait, par ailleurs, un intervalle de temps, de 1 à 4 jours, séparant le début de la symptomatologie de la réalisation du scanner.

Dans les 2/3 des cas, le scanner était évocateur de pneumonie de COVID-19, la RT-PCR à J1 de l'admission est revenue positive. Il en est de même dans le 1/4 des cas de scanner compatible.

Tous les cas (19 cas) de scanner non évocateur, la PCR est revenue négative. Les patients de ce groupe

présentent soit un œdème cardiogénique (09 cas), soit une broncho-pneumopathie bactérienne (08 cas), soit une tuberculose pulmonaire en phase séquellaire ou active (02 cas).

Les signes radiologiques les plus fréquents, sur 81 cas de scanner positif, sont : Le verre dépoli (présent dans 72 cas, soit dans 89%) et la condensation parenchymateuse pulmonaire (présente dans 62 cas, soit dans 77%).

La fréquence du verre dépoli est un peu élevée, comparativement avec l'étude de Y. Pan et al, qui est de l'ordre de 85,7%, sur une étude évolutive de 63 patients atteints d'une pneumonie a COVID-19, à Wuhan [12] et presque identique à celle de Z. Cheng et al. avec une fréquence de 90.9% [13].

Les autres signes sont résumés, avec un faible pourcentage dans le (**tableau 3**). L'ensemble des lésions prédominent au niveau des bases (86% vs 14% de prédominance apicale ) et l'atteinte est bilatérale dans 80 % des cas.

Dans les atteintes unilatérales (soit dans les cas de TDM évocatrice minime ou dans les atteintes compatibles) ; il n'y a pas de prédominance d'un coté de l'autre (environ 10% des cas de scanners positifs).

Dans notre série, la TDM thoracique a montré une sensibilité supérieure à celle de la PCR faite à J1 de l'admission. Ce qui confirme que cette technique d'imagerie constitue un moyen de diagnostic efficace, non invasif et rapide avec des résultats immédiats.

Le Scanner thoracique est le seul examen d'imagerie recommandé, à réaliser uniquement en cas de symptômes respiratoires modérés à sévères. Le recours à l'Angioscanner systématique n'est pas validé [14] . Ce qui explique notre attitude, où nous avons réalisé que 08 Angio-scanners qui sont revenus tous négatifs. Il faut rester concret sur les indications indiscutables du recours d'emblée à l'injection en TDM thoracique, en gardant à l'esprit que les complications/associations thromboemboliques sont décrites comme fréquentes, en cas de :

- Aggravation respiratoire d'emblée rapide.
- Douleur thoracique avérée unilatérale et/ou tolérance hémodynamique précaire.
- Discordance entre le retentissement (désaturation en O2) et l'atteinte parenchymateuse pulmonaire documentée en TDM thoracique sans contraste injecté.

Il n'y a pas une place pour un scanner thoracique systématique en préopératoire ; la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et la Société de

Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) ont publié des recommandations allant dans ce sens et auxquelles la SFR et la SIT adhèrent complètement. Nous n'avons pas réalisé des scanners thoraciques préopératoires de façon systématique.

Pour les formes bénignes de Covid-19, le Scanner de contrôle n'est pas indiqué. Pour les formes sévères, un Scanner thoracique de contrôle sans injection est utile, à la recherche d'une évolution fibrosante. Il ne faudrait pas le faire trop tôt : recommandation vers 3 mois[15]. Ce point reste cependant encore à éclaircir, car les données sont inexistantes. Nous avons adapté les mêmes attitudes.

## Conclusion:

Nos résultats appuient l'indication de la TDM thoracique sans injection du produit de contraste iodé en cas de forte suspicion clinique et biologique d'infection à COVID 19. Ceci dans le but d'un diagnostic précoce, notamment lorsque la RT-PCR est en cours de réalisation ou revenue négative, afin d'assurer un confinement et un traitement précoce des patients.

L'Angioscanner trouve ses indications à la recherche des complications en cas de formes sévères, d'une aggravation respiratoire rapide ou de discordance entre la désaturation en Oxygène et l'atteinte parenchymateuse pulmonaire détectée en TDM.

## Bibliographie

- [1] N. Zhu *et al.*, « A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 8, p. 727-733, 20 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [2] D. Wang *et al.*, « Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China », *JAMA*, févr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [3] N. Chen *et al.*, « Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10223, p. 507-513, 15 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- [4] « L'épidémie de coronavirus à Blida : Rues de plus en plus vides, hôpitaux dépassés... | El Watan ». <https://www.elwatan.com/edition/actualite/lepidemie-de-coronavirus-a-blida-rues-de-plus-en-plus-vides-hopitaux-depasses-18-03-2020> (consulté le mai 01, 2020).
- [5] W. Yang et F. Yan, « Patients with RT-PCR-confirmed COVID-19 and Normal Chest CT », *Radiology*, vol. 295, n° 2, p. E3, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200702.
- [6] « Lignes directrices pour le diagnostic en laboratoire de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) en Corée - PubMed ». [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237288/?from\\_term=rt-pcr+covid-19&from\\_filter=species.humans&from\\_pos=4](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32237288/?from_term=rt-pcr+covid-19&from_filter=species.humans&from_pos=4) (consulté le mai 06, 2020).
- [7] V. M. Corman *et al.*, « Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR », *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.*, vol. 25, n° 3, 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
- [8] F. Pan *et al.*, « Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia », *Radiology*, p. 200370, févr. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200370.
- [9] C. Long *et al.*, « Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? », *Eur. J. Radiol.*, vol. 126, p. 108961, mai 2020, doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108961.
- [10] H. Feng, Y. Liu, M. Lv, et J. Zhong, « A case report of COVID-19 with false negative RT-PCR test: necessity of chest CT », *Jpn. J. Radiol.*, vol. 38, n° 5, p. 409-410, mai 2020, doi: 10.1007/s11604-020-00967-9.
- [11] T. Ai *et al.*, « Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases », *Radiology*, p. 200642, févr. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200642.
- [12] Y. Pan *et al.*, « Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China », *Eur. Radiol.*, févr. 2020, doi: 10.1007/s00330-020-06731-x.
- [13] Z. Cheng *et al.*, « Clinical Features and Chest CT Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Single-Center Study in Shanghai, China », *AJR Am. J. Roentgenol.*, p. 1-6, mars 2020, doi: 10.2214/AJR.20.22959.
- [14] F. Grillet, J. Behr, P. Calame, S. Aubry, et E. Delabrousse, « Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography », *Radiology*, p. 201544, avr. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020201544.
- [15] J. Yu *et al.*, « Loopholes in Current Infection Control and Prevention Practices Against COVID-19 in Radiology Department and Improvement Suggestions », *Can. Assoc. Radiol. J. J. Assoc. Can. Radiol.*, p. 846537120916852, avr. 2020, doi: 10.1177/0846537120916852.

Disponible en ligne sur [www.mdn.dz](http://www.mdn.dz) et sur [www.atrss.dz](http://www.atrss.dz) /Revue Médicale de l'HMRUO, Volume 7 N°3



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran  
Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA  
**LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO**  
B.P. 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tél: 041.58.71.79-83  
Fax : 041.58.71.90 Email : [hmruo@mdn.dz](mailto:hmruo@mdn.dz)



## Article original

### Evaluation de l'association Hydroxychloroquine et Azythromycine comme traitement de la maladie COVID-19.

NS.TOUATI <sup>(1)</sup>, M.EL HORRI <sup>(2)</sup>, B.MEGHITE <sup>(1)</sup>, S.SIFOUANE <sup>(1)</sup>, M.BOUAZZA <sup>(3)</sup>, S.HARZOUZE <sup>(4)</sup>, M.DERROUAL <sup>(5)</sup>, M.HANBA <sup>(6)</sup>, T.BASSAÏD <sup>(7)</sup>, N.MOUFFOK <sup>(8)</sup>, OF.ZAOUI <sup>(8)</sup>, SE.BELAKEHAL <sup>(9)</sup>.



- (1) Service d'infectiologie / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (2) Unité d'Hémodiagnostic / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (3) Service d'Anesthésie Réanimation / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (4) Service de Pneumologie / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (5) Service de Médecine Interne / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (6) Service d'Épidémiologie et Médecine du Travail / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (7) Service d'Imagerie Médicale / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.
- (8) Service d'Infectiologie / Centre Hospitalo-Universitaire d'Oran.
- (9) Service d'hématologie / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

### Résumé :

**Introduction :** Une nouvelle pandémie de cas de pneumonie a été causée par un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, dont le point de départ a été la ville de Wuhan, en Chine. Nous rapportons les résultats de l'efficacité du traitement Hydroxychloroquine + Azythromycine sur une série de patients atteints du COVID-19 au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

**Matériels et méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive incluant tous les patients présentant une infection au SARS-CoV2, hospitalisés à notre niveau depuis le début de l'épidémie au 31 Avril 2020.

**Résultats :** Sur les 84 patients atteints du COVID-19 qui ont reçu le protocole Hydroxychloroquine + Azythromycine, nous avons déploré 4 décès soit un taux de mortalité de 4.76%. Les effets secondaires majeurs ont été constatés chez seulement 3 patients (2.4%). Sept patients (7.1%) ont présenté des effets secondaires mineurs.

**Conclusion :** Dans notre étude, l'association de l'Hydroxychloroquine à l'Azythromycine a montré des résultats plus que satisfaisants surtout quand elle est administrée à un stade suffisamment précoce de l'infection.

**Mots clés :** SARS-CoV-2, COVID-19, Clinique, Hydroxychloroquine, Traitement, Efficacité, Effets secondaires.

### Summary:

**Introduction:** A novel pneumonia case pandemic has been caused by a novel coronavirus, SARS-CoV-2, originating in the city of Wuhan, China. We report the results of the efficiency of Hydroxychloroquine +

Azythromycin treatment on a series of patients with COVID-19 at the Oran Regional University Military Hospital.

**Materials and method:** This is a descriptive retrospective study including all patients with SARS-CoV2 infection, hospitalized in our hospital from the start of the epidemic until April 31, 2020.

**Results:** Of the 84 patients with COVID-19 who received the Hydroxychloroquine + Azythromycin protocol, we deplored four deaths, with a mortality rate of 4.76%. Major side effects were seen in only three patients (2.4%). Seven patients (7.1%) experienced minor side effects.

**Conclusion:** In our study, the combination of Hydroxychloroquine and Azythromycin showed more than satisfactory results, especially when it is administered at a sufficiently early stage of the infection.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, Clinic, Hydroxychloroquine, Treatment, efficiency, Side effects

© 2020. HMRUO. MDN | Tous Droits Réservés

## Introduction

Depuis la fin de Décembre 2019, une maladie émergente nommée COVID-19 due à un coronavirus, le SARS-CoV-2, est apparue à Wuhan en Chine et s'est rapidement propagée en Chine et dans le monde [1, 2]. L'OMS a déclaré l'épidémie de COVID-19 comme pandémie en Mars 2020 [3]. Selon une étude Chinoise, environ 80% des patients présentent une forme légère de la maladie et le taux global de létalité est d'environ 2,3%, mais atteint 8,0% chez les patients âgés de 70 à 79 ans et 14,8% chez les plus de 80 ans [4]. Cependant, il existe probablement un nombre très important de porteurs asymptomatiques dans la population, ce qui pourrait être à l'origine d'une surestimation du taux de mortalité.

Après l'Asie et l'Europe, l'Algérie était désormais confrontée à la vague COVID-19 avec plus de 8500 cas (au mois de Mai). Ainsi, il y'avait un besoin urgent d'un traitement efficace pour traiter les patients symptomatiques, mais aussi pour diminuer la durée du portage du virus afin d'en limiter la transmission dans la population. Parmi les médicaments candidats pour traiter la COVID-19, le repositionnement des vieux médicaments utilisés comme traitement antiviral étaient une stratégie intéressante car les connaissances sur la sécurité, le profil, les effets secondaires, la posologie et les interactions médicamenteuses sont bien connus [5,6].

Il a été démontré que l'Hydroxychloroquine (un analogue de la chloroquine) a un effet inhibiteur sur l'activité du SARS-CoV-2 in vitro [7]. Le profil de tolérance clinique de l'Hydroxychloroquine est meilleur que celui de la chloroquine et permet une dose quotidienne plus élevée [8] et a moins d'interactions médicamenteuses [9].

Après les résultats de l'essai clinique mené par l'équipe du Pr Raouf de l'IHU de Marseille, visant à évaluer l'effet de l'Hydroxychloroquine sur des patients infectés par le SRAS-CoV-2 [10,12] et les recommandations du Ministère Algérien de la Santé et de la Réforme Hospitalière [11], nous décrivons nos premiers résultats, en nous basant sur les données cliniques, biologiques et virologiques chez les patients recevant de l'Hydroxychloroquine.

L'azithromycine est un antibiotique de la classe des azalides (famille des macrolides). Il s'agit d'un dérivé de l'érythromycine A comprenant un atome d'azote dans le cycle lactone.

Elle agit essentiellement sur les bactéries atypiques notamment celles avec un mécanisme intracellulaire." De façon générale, les antibiotiques macrolides sont utilisés pour traiter des infections des voies respiratoires.

Mais il est bien établi que l'azithromycine induit une réponse antivirale dans les cellules bronchiques épithéliales.

L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) est un médicament ancien aux propriétés antipaludiques, dont l'usage s'est progressivement restreint avec l'apparition de souches de Plasmodium falciparum chloroquino-résistantes. Il a également une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice en régulant la production de TNF $\alpha$ , d'interféron et de certaines cytokines.

L'hydroxychloroquine est un médicament ayant montré in vitro une activité sur la réplication de certains coronavirus.

## Objectifs

Le but de cette étude rétrospective réalisée sur une période restreinte de deux mois était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association Hydroxychloroquine Azythromycine comme traitement chez les patients présentant une infection au SARS-CoV-2.

## Matériels et méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive incluant tous les patients présentant une infection au SARS CoV2, hospitalisés dans les services dédiés à la prise en charge de la maladie COVID-19 (Service d'Infectiologie, Service de Pneumologie, Service de Médecine Interne et le service de Réanimation) de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, depuis le début de l'épidémie jusqu'au 31 Avril 2020.

Le diagnostic de l'infection au SARS-CoV-2 reposait sur la positivité d'une RT-PCR sur prélèvement pharyngé, ou sur l'association d'une symptomatologie clinique compatible et d'une présentation scannographique évocatrice, selon le plan de diagnostic et de traitement émis par le Ministère de la Santé et de la Réforme Hospitalière de notre pays.

**Critères d'inclusion :** tout patient présentant une infection au SARS-CoV-2, confirmée ou probable selon le plan de diagnostic et de traitement émis par le Ministère de la Santé et de la Réforme Hospitalière de notre pays et ayant bénéficié d'au moins trois (03) jours de traitement.

**Critères d'exclusion :** Patient ayant reçu moins de trois (03) jours de traitement.

Au moment de l'hospitalisation, les patients ont bénéficié d'un examen clinique, d'une collecte d'informations anamnestiques, épidémiologiques et d'examen biologiques et radiologiques. La classification clinique des patients était réalisée selon le plan de diagnostic et de traitement en forme bénigne, modérée ou sévère [11].

Les patients ont reçu 600 mg d'Hydroxychloroquine par jour pendant 10 jours, associé à de l'Azythromycine 500 mg le premier jour puis 250 mg par jour pendant 4 jours.

Les 0<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup>, et 10<sup>e</sup> jours d'hospitalisation, les constantes hémodynamiques, les symptômes cliniques, les résultats des examens biologiques, un électrocardiogramme (ECG) et les événements indésirables des patients ont été enregistrés.

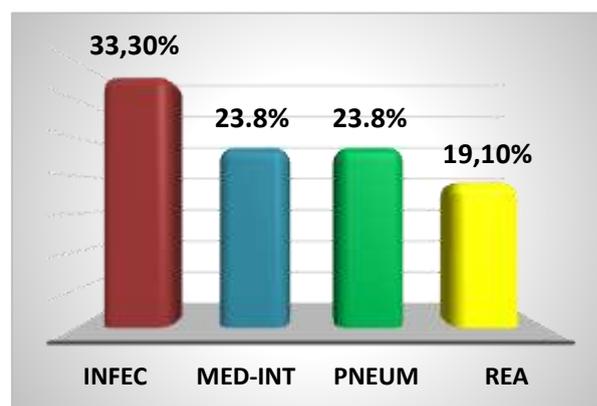
La période d'observation et de suivi des patients était de 2 semaines. Les critères d'évaluation principaux des patients étaient : la disparition des symptômes cliniques, la normalisation des bilans biologiques et la clairance virologique des écouvillons pharyngés.

Le critère d'évaluation secondaire de l'étude était la survenue d'effets secondaires mineurs ou majeurs liés au traitement.

## Résultats

### Données démographiques et cliniques des patients à l'admission

Depuis le début de l'épidémie, début Mars, jusqu'au 31 Avril 2020, 84 patients ont été colligés dans les différents services dédiés au COVID-19 (**Figure 1**).



**Figure 1 :** Répartition de la population d'étude en fonction du service d'accueil. (N=84)

L'âge médian des patients était de 48 ans (allant de 18 à 88 ans).

Les sujets de sexe masculin représentaient 70.2% de la population d'étude, avec un sexe ratio de 2.34 (**Tableau1, Figure1**).

40,5% de ces patients avaient au moins une maladie chronique connue pour être un facteur de risque de la forme sévère de COVID-19 avec l'hypertension artérielle (17,9%), le diabète (16,7%) et les maladies respiratoires chroniques étant les plus fréquents (9,5%) (**Tableau 1**).

**Tableau 1 :** Caractéristiques sociodémographiques et affections chroniques

	N	%
<b>Données d'âge</b>		
Médian	48.1 ans	[18 – 88]
[18-40]	37	44
[40-50]	14	16.7
[50-60]	14	16.7
[60-70]	6	6.6
[70-80]	9	11.2
≥80	4	4.8

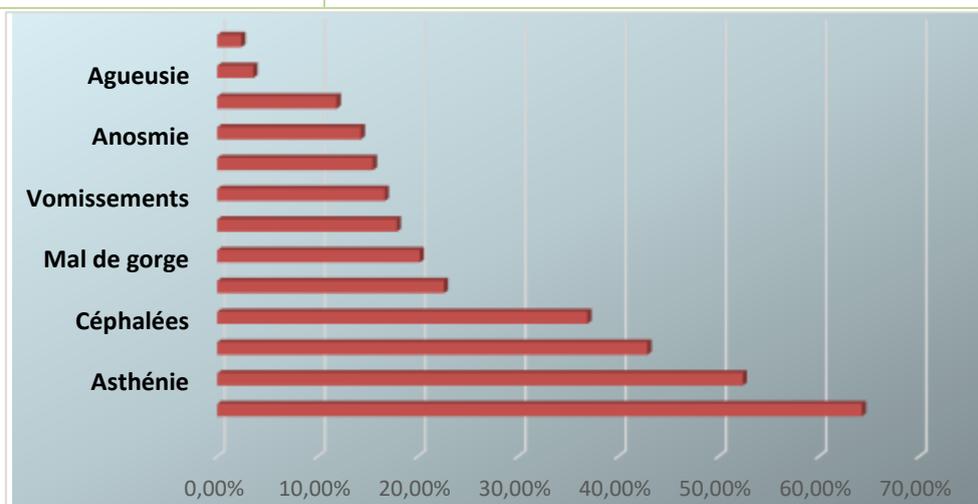
<b>Masculin</b>	59	70.2
<b>Affections chroniques</b>		
IRC	2	2.4
Diabète	14	16.7
Cardiopathies	8	9.5
HTA	15	17.9
Maladies respiratoires chroniques	8	9.5
Traitement immunosuppresseur	2	2.4

Le temps entre le début des symptômes et l'hospitalisation était en moyenne de quatre jours, avec des extrêmes allant de 1 à 14 jours.

45,2% des patients présentaient la forme bénigne, 36% la forme modérée et 17,9% la forme sévère (**Tableau 2**).

Les signes cliniques les plus fréquents étaient la toux (63,2%), l'asthénie (54%) et la fièvre (43,7%) (**Figure 2**). 91,7% des patients avaient à l'admission un scanner pulmonaire compatible avec une pneumonie à COVID-19 et 57,1% une RT-PCR positive (**Tableau 2**).

<b>Tableau 2 : Statut clinique, radiologique et virologique à l'admission</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Temps entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation</b>		
Moyenne	4 Jours [1 – 14]	
<b>Forme clinique</b>		
Forme bénigne	38	45.2
Forme modérée	31	36.9
Formes sévère	15	17.9
<b>Scanner pulmonaire à l'admission</b>		
Non effectué	3	3.6
Non compatible avec la pneumonie	4	4.8
Compatible avec une pneumonie	77	91.7
<b>Résultats de la RT-PCR</b>		
RT-PCR positive à l'admission	48	57.1
RT-PCR négative à J8 de traitement	34	73.9
<b>Temps entre l'admission et le traitement</b>		
Moyenne	1.2 Jour [1 – 5]	



**Figure 2:** Fréquence des symptômes du COVID-19 dans la population d'étude. (N=84)

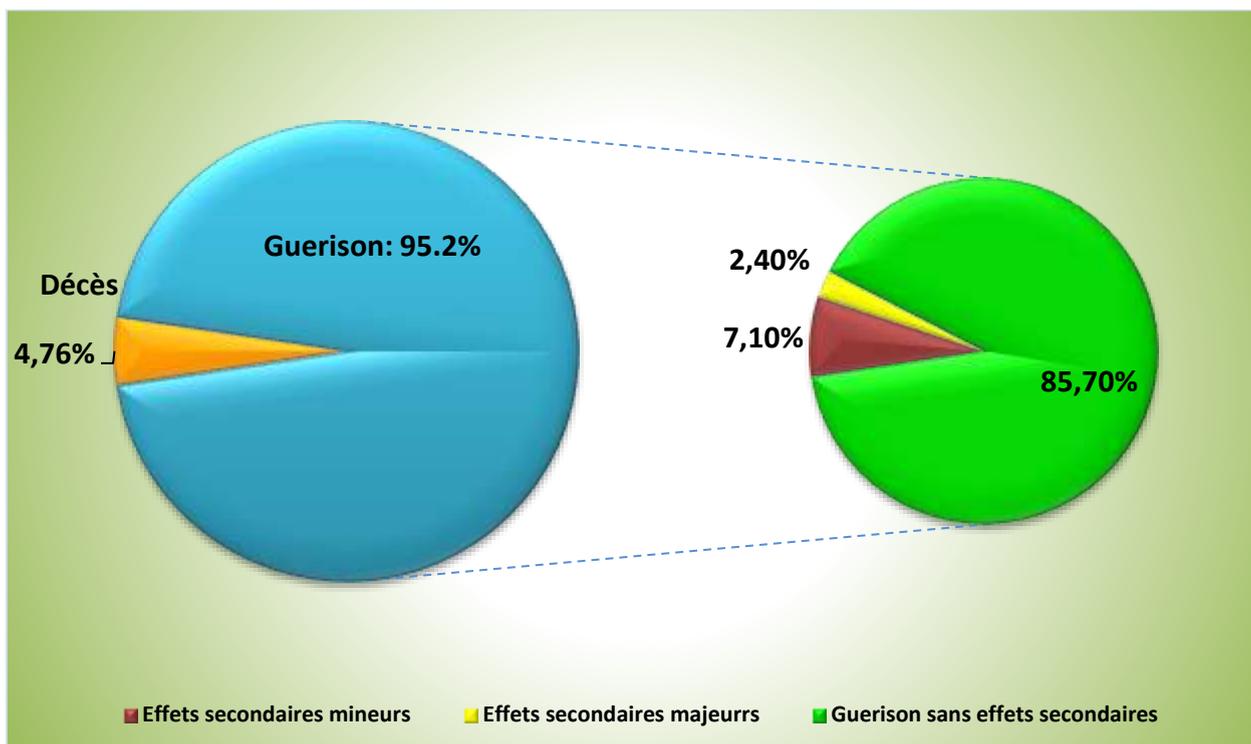
## Résultats du Traitement combiné d'Hydroxychloroquine et Azithromycine

Le délai moyen entre le jour de l'admission et le début du traitement était de 1,2 jours et la plupart des patients ont été traités le jour de l'admission ou le lendemain. Un total de 81/84 patients ont reçu le traitement pendant toute la durée de l'étude, ce qui a duré au maximum dix jours. Sur les 84 patients atteints du COVID-19 qui ont reçu le protocole Hydroxychloroquine + Azythromycine, nous avons déplorés 4 décès soit un taux de mortalité de 4.76%.

Les effets secondaires majeurs ont été constatés chez seulement trois patients (2.4%).

Sept patients (7.1%) ont présenté des effets secondaires mineurs. (**Figure 3**)

Chez trois patients, le traitement a été arrêté, au quatrième jour pour un patient, et au huitième jour pour deux patients suite à l'apparition d'un effet secondaire majeur (allongement du QTc à l'électrocardiogramme).



**Figure 3:** Efficacité du protocole dans la population d'étude. (N=84)

### Délai de disparition des signes cliniques :

La majorité (80/84, 95.2%) des patients ont eu une évolution clinique favorable (**figure 3**).

Les symptômes les plus fréquents ont disparus en une moyenne de 5 jours pour la toux, 6 jours pour l'asthénie et 2,4 jours pour la fièvre (**Tableau 3**).

### Efficacité du protocole en fonction de la forme clinique :

Le protocole était efficace dans 98.6% des cas bénins ou modérés et dans 80% des cas sévères.

Les patients qui présentaient des formes sévères à l'admission avaient un risque de décès 17 fois plus élevé que ceux qui avaient des formes bénignes ou modérées.

H.R = 17 [IC 95% : 1.63 – 177], p = 0.017.  $\chi^2 = 9.35$ .

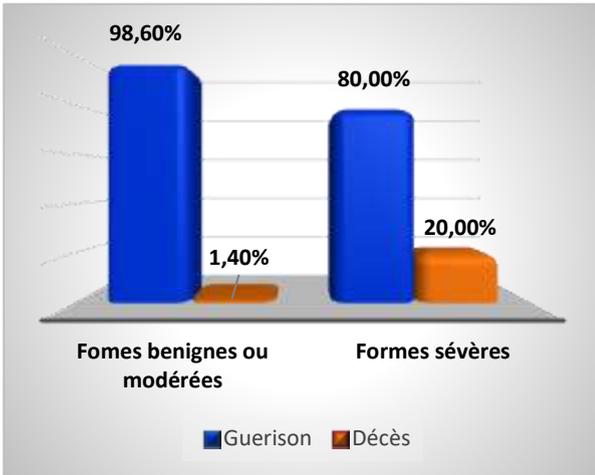
Ce qui confirme que le protocole est plus efficace chez cette catégorie de patients.

La probabilité de survie à 10 jours : 98.5% pour les formes bénignes et modérées et de 66.7% pour les formes sévères (**Figure 4**).

**Tableau 3 :** Durée de disparition des signes cliniques sous l'effet du traitement

	Moyenne (Jours)	Intervalle (Jours)
<b>Toux</b>	5	[2-17]
<b>Asthénie</b>	6	[3-9]
<b>Fièvre</b>	2.4	[1-4]
<b>Céphalées</b>	2.8	[2-7]
<b>Essoufflement</b>	3.8	[3-5]

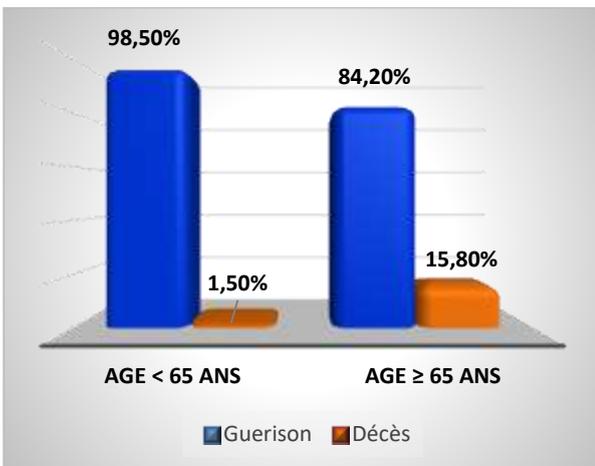
<b>Mal de gorge</b>	4	[3-5]
<b>Diarrhée</b>	3.3	[2-5]
<b>Vomissement</b>	2.8	[2-4]
<b>Myalgies</b>	7	[6-8]
<b>Anosmie</b>	4.7	[3-8]
<b>Dyspnée</b>	7	[2-17]
<b>Agueusie</b>	4	[3-5]



**Figure 4 :** Efficacité du protocole dans la population d'étude en fonction de la forme clinique. (N=84)

**Efficacité du protocole en fonction de l'âge :**

La mortalité était plus élevée chez les patients âgés de plus de 65 ans par rapport à ceux de moins de 65 ans ; 15.8% contre 1.5% respectivement. Le risque de décès était plus élevé chez les plus âgés avec un H.R de 12 [IC95%: 1.17 – 123],  $p = 0.035$ ,  $\chi^2 = 6.58$  (**Figure 5**).



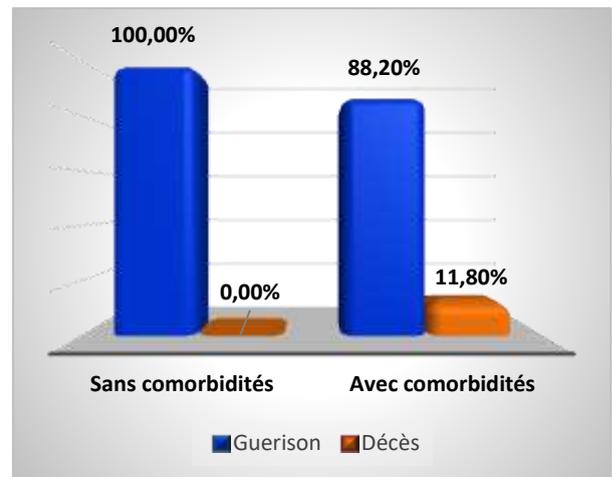
**Figure 5:** Efficacité du protocole dans la population d'étude en fonction des tranches d'âge. (N=84)

**Efficacité du protocole en fonction des comorbidités :**

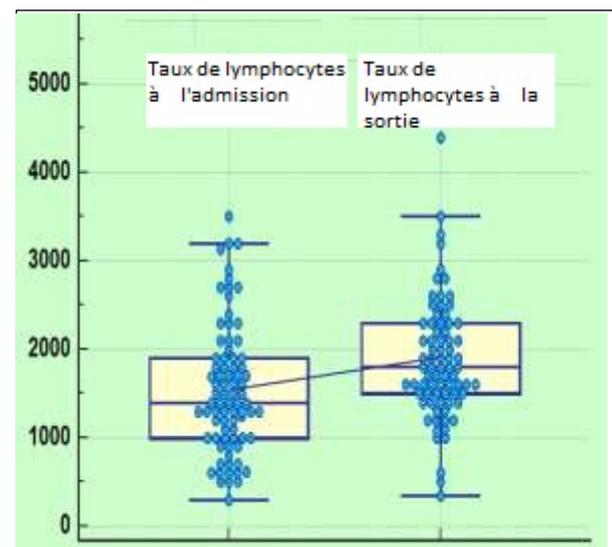
La proportion de décès était plus élevée chez les patients ayant des comorbidités par rapport à ceux sans comorbidités ; 16.7% contre 0% respectivement. Il y'a une association limite significative entre la présence des comorbidités et le décès, avec un H.R de 1.13 [IC95% : 1.002– 1.28],  $p = 0.024$ ,  $\chi^2 = 6.17$  (**Figure 6**).

**Normalisation des paramètres biologiques:**

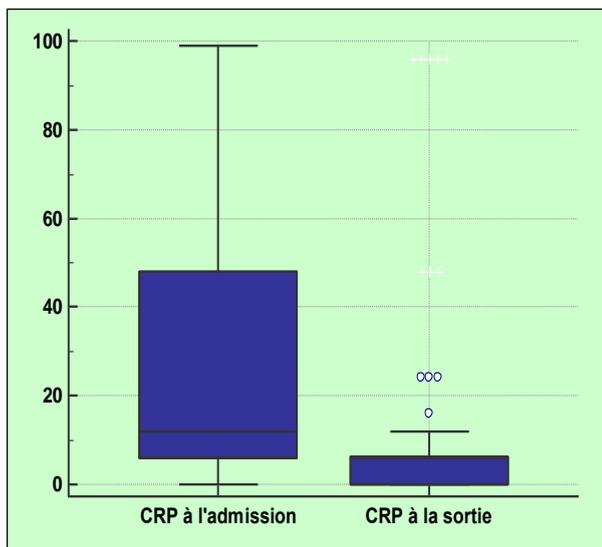
L'élévation du taux des lymphocytes ainsi que la diminution de la CRP dans notre population d'étude étaient très significative en fin d'étude par rapport à l'admission (**Figure 7, Figure 8, Figure 9**).



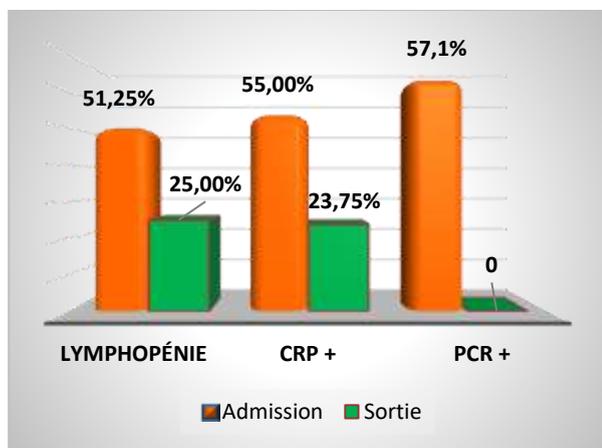
**Figure 6:** Efficacité du protocole dans la population d'étude en fonction des comorbidités. (N=84)



**Figure 7:** Effet du protocole sur l'augmentation du taux des lymphocytes. (N=84)



**Figure 8 :** Effet du protocole sur la diminution de la CRP. (N=84)



**Figure 9 :** Effet du protocole sur la normalisation des paramètres biologiques. (N=84).

Nous avons noté une baisse importante de la contagiosité dans notre population d'étude, 73.9% des patients ont négativé leur RT-PCR au huitième jour de traitement et tous avaient une RT-PCR négative à la sortie (**Tableau 2**).

**Effets secondaires du traitement (Figure 3)**

Seulement trois patients (2,4%) ont présenté un effet secondaire majeur (allongement du QTc à l'électrocardiogramme), ayant nécessité l'arrêt du traitement et six patients (7,1%) ont présenté des effets secondaires mineurs (accélération du transit), d'évolution favorable sous traitement symptomatique.

**Discussion**

Dans notre population d'étude, nous avons pu observer une amélioration chez tous les patients, sauf chez trois patients qui présentaient une forme sévère très avancée et dont l'évolution était irréversible. L'administration de

l'Hydroxychloroquine associée à l'Azythromycine a entraîné une nette amélioration clinique.

La durée médiane de la fièvre était de 2,4 jours et celle de la toux de 5 jours, avec un taux de létalité de 4,76%, ce qui semble être comparable aux résultats de l'étude de Raoult.D et al [12] et supérieur aux résultats de l'étude de Zhou F et al [13] où la durée médiane de la fièvre était de 12 jours et celle de la toux de 19 jours, avec un taux de létalité de 28% chez 191 patients hospitalisés, dont 95% ont reçu des antibiotiques et 21% ont reçu une combinaison de Lopinavir et Ritonavir.

La pratique répétée chez nos patients de reverse-transcriptase polymérase-chain-reaction (RT-PCR) sur prélèvements nasopharyngés a montré une chute rapide de la charge virale nasopharyngée avec 73,9% au huitième jour. Raoult.D et al [12] rapporte un taux de 93%.

Ces données sont importantes à comparer avec celles de la littérature qui montrent que la RT-PCR peut rester élevée pendant environ trois semaines chez la plupart des patients en l'absence de traitement spécifique [13,14] avec des cas extrêmes qui durent plus d'un mois.

L'élévation du taux des lymphocytes (26,25%) ainsi que la diminution de la CRP (23,75%) dans notre population d'étude étaient très significative en fin d'étude par rapport à l'admission. La CRP était élevée chez (60,7%) patients dans l'étude de Zhou F et al. [13] et (85,6%) dans l'étude de Wu C et al. [15].

Seulement trois patients (2,4%) ont présenté un effet secondaire majeur (allongement du QTc à l'électrocardiogramme), ayant nécessité l'arrêt du traitement et six patients (7,1%) ont présenté des effets secondaires mineurs (accélération du transit) d'évolution favorable sous traitement symptomatique. Cette fréquence est très comparable avec les résultats de l'étude de Rault.D et al [12], dans laquelle seulement un patient a présenté un effet secondaire majeur et sept patients ont présenté des effets secondaires mineurs.

En raison de complications cardiaques avec de tels médicaments chez des patients souffrant d'affections sous-jacentes [16], l'hospitalisation des patients avec une surveillance par des électrocardiogrammes permet une détection précoce d'éventuelles cardiotoxicités, permettant leur prise en charge. La toxicité de chacun de ces deux médicaments ne pose donc pas de problème majeur.

**Conclusion**

En conclusion, dans notre étude, l'association de l'Hydroxychloroquine à l'Azythromycine a montré des résultats plus que satisfaisants surtout quand elle est

administrée à un stade suffisamment précoce de l'infection, afin d'éviter une évolution vers une forme sévère de mauvais pronostic. Les taux de guérison enregistrés étaient de plus de 98% chez les patients présentant des formes bénignes et modérées et de 100% chez les patients sans facteurs de comorbidités, avec un rapport risque/bénéfice quasi nul en milieu hospitalier.

En plus de son rôle thérapeutique direct, cette association peut jouer un rôle dans le contrôle de l'épidémie de cette maladie en limitant la durée de l'excrétion du virus, qui peut durer plusieurs semaines en l'absence de traitement spécifique.

Cependant, au cours de cette période propice à la recherche clinique sur la prise en charge du covid-19, le champ d'étude pourrait être étendu à des patients porteurs asymptomatiques.

## Bibliographie

- [1] Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55 (3): 1 – 9.
- [2] Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence". *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55 (6): 1 – 7.
- [3] WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-atthe-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>].
- [4] Wu Z, Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13):1239–1242.
- [5] Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55 (3):105923.
- [6] Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(4):105932.
- [7] Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem* 2006; 49:2845-2849.
- [8] Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun; 123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058. Epub 2016 Mar 16.
- [9] 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; 71 (15): 732 – 739.
- [10] Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Esteves Vieira V, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; 56 (1): 2 – 6.
- [11] Note n° 04 du 20 février 2020 relative à la mise à jour des définitions et modalités de surveillance, détection, notification et conduite à tenir devant un cas suspect ou confirmé d'infection par le nouveau coronavirus COVID-19.
- [12] Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 34: 2 - 7.
- [13] 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):1054-1062.
- [14] To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, 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. *The Lancet* 2020; 20 (5): 565 – 574.
- [15] Wu C, Chen X, Cai Y, 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; 180 (7):934 – 943.
- [16] Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf* 2018; 41:919-31.

Disponible en ligne sur [www.mdn.dz](http://www.mdn.dz) et sur [www.atrss.dz/Revue Médicale de l'HMRUO](http://www.atrss.dz/Revue_Médicale_de_l'HMRUO), Volume 7 N°3



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran

Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA

**LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO**

B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tél: 041.58.71.79-83

Fax : 041.58.71.90 Email : [hmruo@mdn.dz](mailto:hmruo@mdn.dz)



## Revue de la littérature

### Place de la thromboprophylaxie Héparinique dans la gestion de la coagulopathie induite par la COVID-19.



**M.EL HORRI<sup>(1)</sup>, S.N TOUATI<sup>(2)</sup>, B.KHACHAA<sup>(3)</sup>, A YOUBI<sup>(4)</sup>, A.BENGLIA<sup>(5)</sup>, A.BERRAH<sup>(1)</sup>, N BEKKI<sup>(6)</sup>, B.BOUACHA<sup>(7)</sup> M.DEROUEL<sup>(8)</sup>, A.CHAAL<sup>(8)</sup>, A.GHALMI<sup>(9)</sup>, L.BENMAHDI<sup>(10)</sup>, M BAGHDADI<sup>(11)</sup>, M.CHEMLI<sup>(7)</sup>, SE.BELAKEHAL<sup>(4)</sup>.**

<sup>(1)</sup> : Unité d'Hémiologie, service laboratoire central, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

<sup>(2)</sup> : Service d'infectiologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

<sup>(3)</sup> : Unité Banque de sang, service laboratoire central, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

<sup>(4)</sup> : Service d'Hématologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

<sup>(5)</sup> : Unité de Biochimie, service laboratoire central, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

<sup>(6)</sup> : Service d'Urologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

<sup>(7)</sup> : Service de Médecine Interne, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

<sup>(8)</sup> : Service de Pneumologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

<sup>(9)</sup> : Service de Cardiologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

<sup>(10)</sup> : Service laboratoire central, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

<sup>(11)</sup> : Service d'Hépto-Gastro-Entérologie, Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

## Résumé :

De plus en plus de données montrent que les patients atteints par le SARS-CoV-2 sont confrontés à un degré élevé de complications thromboemboliques, en particulier dans les formes les plus graves, qui peuvent être liées à la formation de micro-thromboses. Le développement d'une réponse inflammatoire excessive serait notamment en cause.

La maladie thrombotique peut être un facteur aggravant chez les patients atteints par la Covid-19. L'utilisation de médicaments antithrombotiques à visée préventive ou thérapeutique, doit être prise en compte pour réduire le risque d'événements thromboemboliques chez ces patients à haut risque, mais le rôle exact des anticoagulants dans la lutte contre cette maladie reste à éclaircir.

Les experts se sont concertés pour aborder le risque thromboembolique dans le cadre de la prise en charge de ces patients, en reprenant des données de la littérature. Ils évoquent notamment la question du diagnostic et du traitement des thromboses dans le contexte des soins intensifs et même dans les formes bénignes et modérées.

Dans cette revue de la littérature, nous essayerons de mettre la lumière sur les mécanismes de développement de la coagulopathie dans la COVID-19 et l'intérêt que pourrait avoir l'instauration d'une thromboprophylaxie dans la prise en charge de cette pathologie.

Les Héparines sont considérées comme étant le fer de lance de l'anticoagulation prophylactique, que les experts ont décidé d'instaurer dans le cadre de cette lutte. C'est la raison pour laquelle ce papier traitera uniquement cette classe pharmaceutique.

**Mots clés:** Héparines, Anticoagulation, Thromboses, COVID-19

## Summary:

More and more data is showing that patients with SARS-CoV-2 are facing a high level of thromboembolic complications, especially in the most severe forms, which can be linked to the formation of micro-thrombi. The development of an excessive inflammatory response is particularly responsible.

Thrombotic disease may be an aggravating factor in patients with Covid-19. The use of antithrombotic drugs for preventive or therapeutic purposes, must be taken into account to reduce the risk of thromboembolic events in these high-risk patients, but the exact role of anticoagulants in the fight against the disease remains to be clarified.

The experts worked together to address the thromboembolic risk in the context of the management of these patients, using data from the literature. They notably raise the question of the diagnosis and the treatment of thrombosis in the context of intensive care and even in mild and moderate forms.

In this review, we try to shed light on the mechanisms of development of coagulopathy in COVID-19 and the interest that the establishment of thromboprophylaxis could have in the management of this disease.

Heparines are considered to be, the spearhead of the prophylactic anticoagulation that experts have decided to implement as part of this fight. This is the reason why this paper treated only this pharmaceutical class.

**Key words:** Héparines, Anticoagulation, Thrombosis, COVID-19.

© 2020. HMRUO. MDN | Tous Droits Réservés

## Introduction

Depuis le début de l'épidémie du SARS-CoV-2, des faisceaux d'évidences suggèrent que les patients souffrant de COVID-19, présentent un risque augmenté d'événements thrombotiques. L'activation de la coagulation secondaire au sepsis, associée à des facteurs de risques thrombotiques classiques pourrait contribuer à cet état prothrombotique [1,2].

Les marqueurs de la coagulation semblent être utiles pour la stratification du risque de détérioration clinique et de mortalité. Le risque de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) semble très élevé, notamment chez les patients sévèrement atteints. Dans ce contexte, de nombreuses sociétés savantes ont émis des recommandations pour la prévention de la MTEV. L'infection par le virus du SARS-CoV-2 semble induire un

état prothrombotique inhabituel, d'origine multifactorielle dont le paroxysme est observé chez les patients les plus sérieusement atteints, en soins intensifs [3, 4,5].

Une thromboprophylaxie très soignée et un seuil de détection bas des symptômes et des signes d'appel de la MTEV sont nécessaires. Cette nouvelle problématique génère de nouvelles questions, motivant un élan de recherche clinique inédit, dont plusieurs essais randomisés et contrôlés dans les différents hôpitaux à travers le monde [6]. Bien sûr, les données sont très récentes, évolutives, et donc à interpréter avec prudence. Ces réserves étant faites, il serait donc légitime de se poser la question : que sait-on aujourd'hui de la coagulopathie induite par la COVID-19, qui est à l'origine de thromboses touchant les poumons et d'autres organes ?

L'éventail des manifestations rapportées au cours de l'infection à COVID-19 est très large, et parmi elles, un état inflammatoire, qui peut être très important. L'orage cytokinique qui en résulte génère un état prothrombotique, entraînant ainsi des thromboses, touchant principalement les petits vaisseaux. Cette inflammation cause une lésion et une activation de l'endothélium microvasculaire, c'est ce qui explique peut-être les manifestations pulmonaires ou rénales observées [7,8].

Donc, la COVID-19 favorise la formation de caillots, mais le rôle exact des anticoagulants dans la lutte contre la maladie reste à éclaircir. Alors peut-on dire que la COVID-19, soit une nouvelle maladie hématologique ? Et quelle est la place des anticoagulants dans la prise en charge de cette maladie ?

Dans cette revue de la littérature, nous essayerons de mettre la lumière sur les données actuelles disponibles sur la coagulopathie associée au COVID-19 et sur les essais cliniques qui ont été menés sur l'effet bénéfique des anticoagulants Hépariniques.

### Mécanisme de la cogulopathie associée au SARS-COV2

Les mécanismes physiopathologiques pouvant prédisposer à la survenue d'événements thrombotiques sont probablement multifactoriels. Les patients avec COVID-19, peuvent combiner plusieurs facteurs de risque thrombotiques (un âge potentiellement élevé, une mobilisation réduite, un état infectieux et une décompensation respiratoire). Cet état prothrombotique se traduit au niveau biologique par des modifications du bilan d'hémostase, une augmentation du fibrinogène reliée au syndrome inflammatoire et des D-dimères élevés, dont le taux augmente encore plus, en cas d'aggravation de la maladie. Ceci avait été rapporté initialement par des équipes Chinoises et a depuis été confirmé dans les pays occidentaux [9].

L'on sait maintenant, que l'augmentation des D-dimères ne découle pas seulement d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), comme cela avait été suspecté au début de l'épidémie. En effet, les monomères de fibrine, marqueurs spécifiques d'un syndrome de consommation, sont normaux. Ceci témoigne de la survenue de microthromboses, qui semblent débiter au niveau des poumons, avant d'atteindre d'autres organes comme les reins [10].

La physiopathologie de ces microthromboses n'étant pas encore bien élucidée, plusieurs hypothèses sont avancées. Parmi elles, l'inflammation et la coagulopathie. Ces deux composantes paraissent liées à la gravité de la maladie mais aussi à une action directe du SARS-CoV-2,

qui pourrait pénétrer dans les cellules endothéliales via les récepteurs ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) et être à l'origine d'un phénomène d'endothélite.

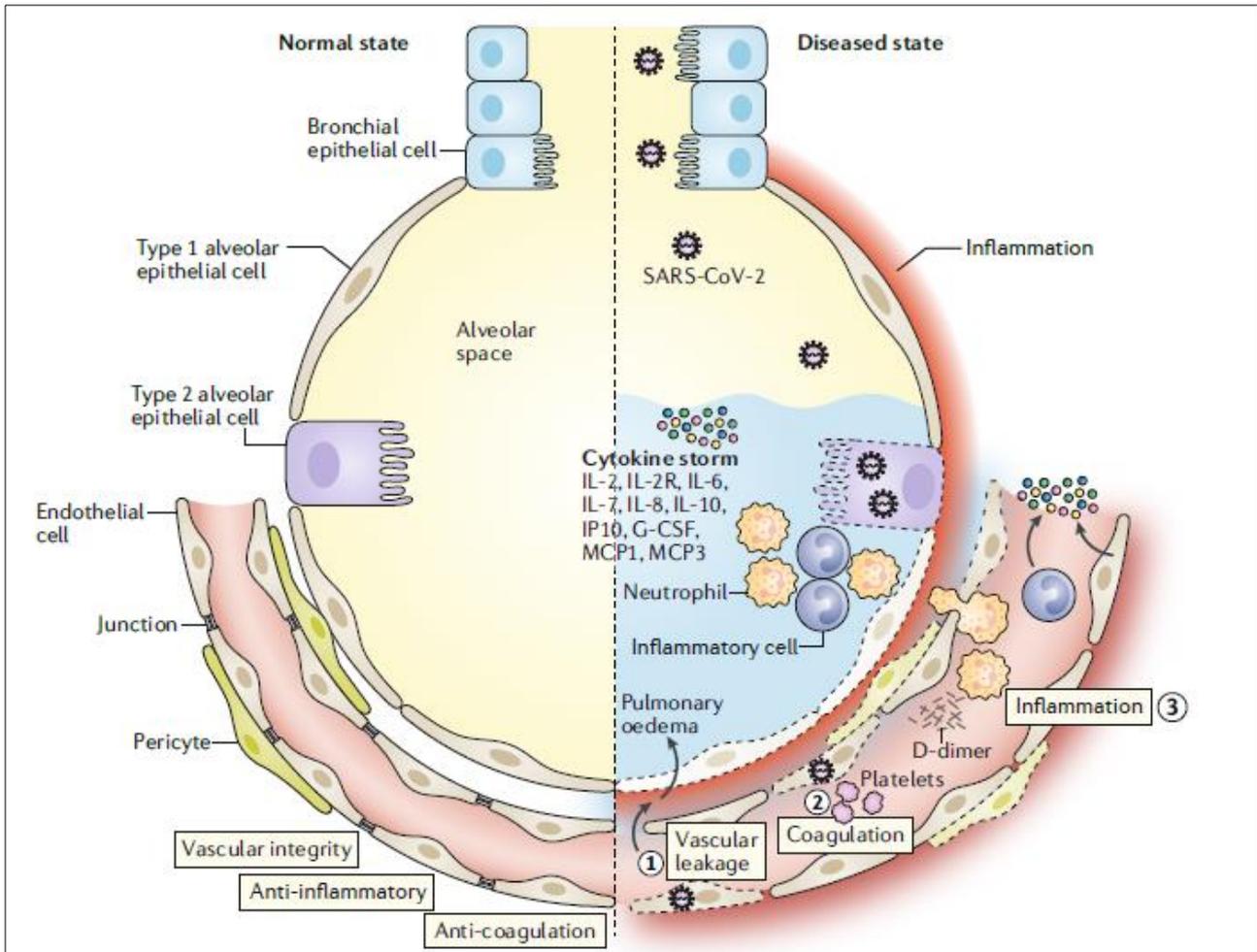
Les chercheurs ont noté une activation significative de la coagulation qui se traduit par l'augmentation des marqueurs pro-coagulants. Ce qui attire l'attention c'est l'association entre la mortalité et l'augmentation du taux des D-Dimères. Plus les D-Dimères sont élevés et plus la mortalité est importante. Ceci se voit clairement chez les patients ayant développé des formes sévères [9, 11, 12,13].

Par ailleurs, au niveau pulmonaire, les mécanismes qui sont à l'origine de la fuite vasculaire et l'œdème pulmonaire sont multiples. Premièrement, le virus peut affecter directement les cellules endothéliales. Ces cellules infectées ont été détectées dans plusieurs organes de patients décédés. Un dysfonctionnement endothélial est à l'origine d'une endothélite. Deuxièmement, pour entrer dans les cellules, le SARS - CoV-2 se lie au récepteur ACE2, ce qui altère l'activité d'ACE2 (une enzyme contre les vasopresseurs de l'angiotensine), augmentant ainsi la perméabilité vasculaire. Troisièmement, les neutrophiles activés, au niveau pulmonaires, produisent des médiateurs histotoxiques, y compris les espèces réactives de l'oxygène (ROS). [14,15]

Quatrièmement, les cellules immunitaires, les cytokines inflammatoires et les molécules vasoactives conduisent à une contractilité et le relâchement des jonctions inter-endothéliales [16]. **(Figure 1)**

Enfin, les cytokines IL-1 $\beta$  et TNF activent les glucuronidases qui dégradent le glycocalyx mais aussi régulent positivement l'acide hyaluronique synthase, conduisant à une augmentation et un dépôt d'acide hyaluronique dans la matrice extracellulaire ce qui favorisera la rétention d'eau. Ensemble, ces mécanismes conduisent à une augmentation de la perméabilité vasculaire et la fuite vasculaire. [14,15]

Lors du webinaire coparrainé par la **Chinese Cardiovascular Association** et l'**American College of Cardiology**, le 18/03/2020 des chercheurs Chinois ont déclaré, que les lésions endothéliales et la coagulation subséquente sont courantes dans les formes sévères et critiques, selon eux ceci pourrait laisser penser à l'utilité d'une éventuelle thromboprophylaxie. "Des caillots dans les petits vaisseaux de tous les organes, non seulement les poumons mais aussi le cœur, le foie et les reins", ont été décrits par **Bin Cao** du **National Clinical Research Center for Respiratory Diseases** à **Beijing**, ce qui a aidé à développer des stratégies de traitement dès le début de l'épidémie.



**Figure 1** : Interface vaisseau-tissu pulmonaire : état normal et CoVID-19 (Figure reproduite avec l’aimable autorisation du **Dr Laure-Anne Teuwen** du Leuven Center for Cancer Biology, Belgique 2020) [16]

A gauche est représentée, l’interface normale entre l’espace alvéolaire et les cellules endothéliales ; le côté droit met en évidence la physiopathologie caractéristique de la maladie coronavirus 2019 (COVID-19) dans les poumons, y compris la perte de l’intégrité vasculaire (1), l’activation de la coagulation (2) et l’inflammation (3).

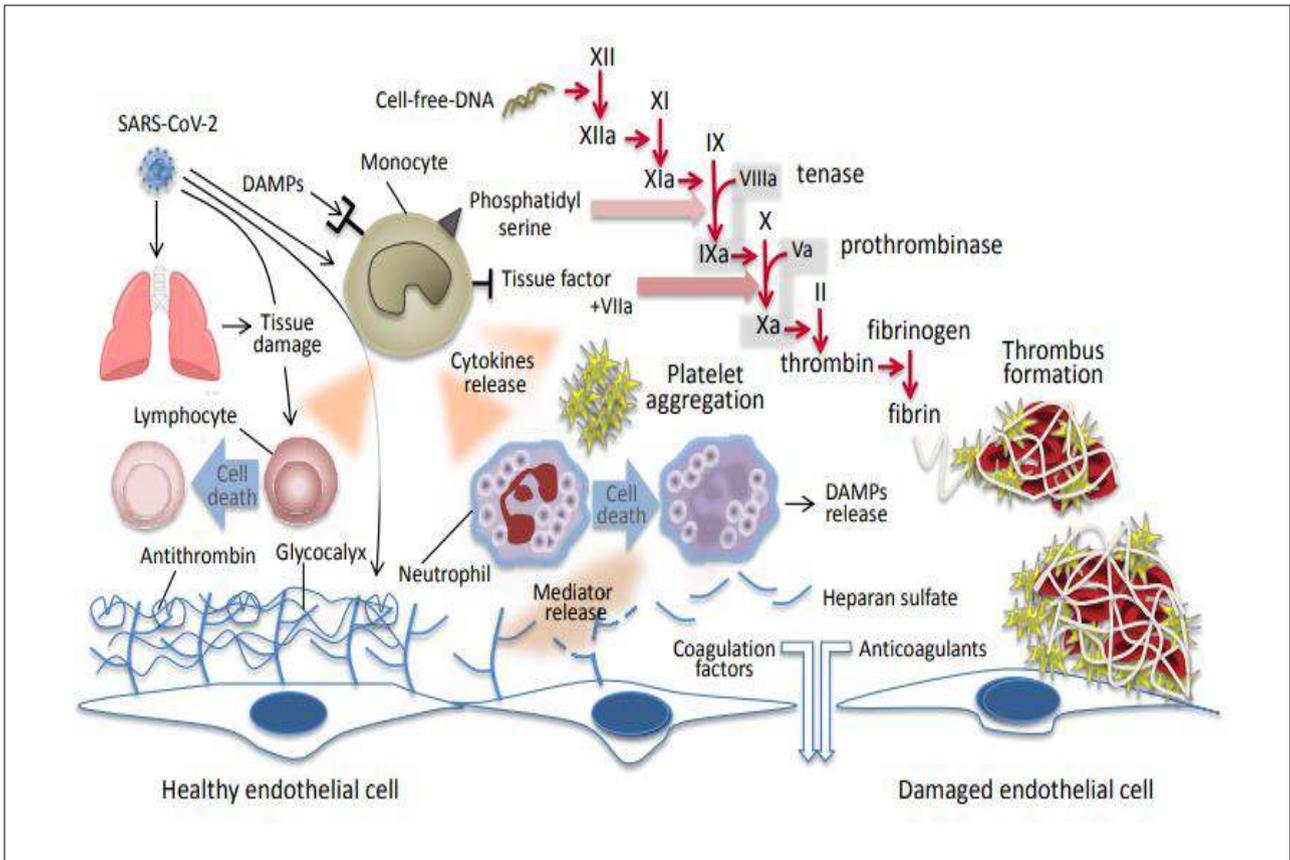
Le virus du SRAS-CoV-2 qui provoque la maladie COVID-19, pénètre dans les cellules via les récepteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine 2 (ACE2), qui se trouve le plus souvent dans les cellules épithéliales alvéolaires, suivi par les cellules endothéliales, a noté **Cao**. "Le virus peut se lier aux cellules endothéliales et endommager les vaisseaux sanguins, en particulier la microcirculation des petits vaisseaux sanguins", ce qui conduit à l’agrégation plaquettaire, a-t-il déclaré. "Vous pouvez imaginer que ce n’est pas une infection myocardique, ce n’est pas un accident vasculaire cérébral, ce sont les caillots partout dans le corps. Vous pouvez donc imaginer pourquoi les D-dimères sont élevés. C’est à cause de la large propagation de la coagulation anormale partout le corps" [17].

Parallèlement à l’excrétion endothéliale et à la thrombose dans les vaisseaux, les autopsies ont montré des changements inflammatoires dans le cœur avec de fins infiltrats inflammatoires interstitiels mononucléaires, mais pas d’inclusions virales dans le cœur, a ajouté **Chen**

[17]. Les autres mécanismes potentiels de lésions cardiaques sont les lésions myocardiques induites par l’hypoxie, les lésions microvasculaires cardiaques et le syndrome de réponse inflammatoire systémique [11].

Le syndrome de détresse respiratoire causé par la COVID-19, peut être aisément confondu avec celui causé par les autres souches virales responsables d’infections respiratoires. Un certain nombre de chercheurs ont constaté que dans le SDRA, il existe un dépôt de fibrine dans les espaces aériens et le parenchyme pulmonaire, ainsi que des microthrombus de fibrine et de plaquettes dans le système vasculaire pulmonaire, qui contribuent au développement d’une dysfonction respiratoire progressive et d’une insuffisance cardiaque droite [18, 19,20].

Des résultats pathologiques similaires ont été observés dans des échantillons pulmonaires de patients infectés avec COVID-19 [21]. L’activation physiologiquement destructrice du système de coagulation dans le SDRA



**Figure 2:** Activation de la coagulation par le SARS-COV2: Figure reproduite avec l’aimable autorisation du **Pr Toshiaki Iba** de l’Université de Juntendo - Tokyo, Japon [25]

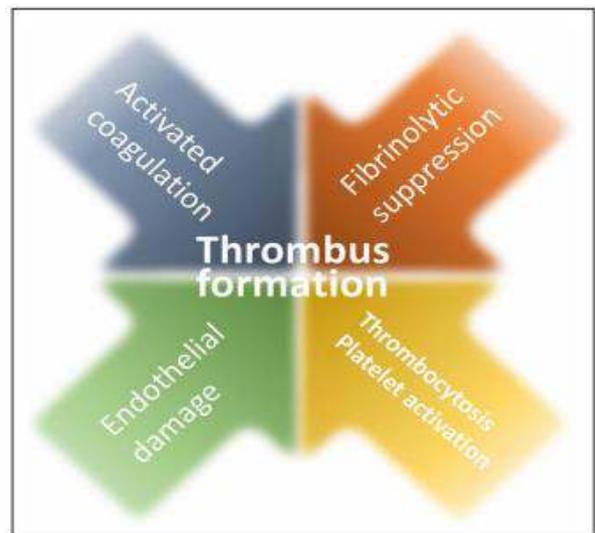
resulte de la propagation améliorée de la formation de caillots ainsi que de la fibrinolyse et serait causée par un dysfonctionnement de l'endothélium pulmonaire [22]. **(Figure 2)**

Il existe quatre principaux facteurs qui accélèrent la formation de thrombose **(Figure 3)** :

Le syndrome respiratoire aigu sévère induit par une tempête de cytokines responsable de l’activation de la coagulation. Les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine (IL) -1β et l'IL-6 stimulent l'expression du facteur tissulaire sur les cellules immunitaires et initient l'activation en cascade de la coagulation extrinsèque [23].

Le système fibrinolytique est supprimé par la diminution de l'activité de l'activateur du plasminogène de type urokinase et l'augmentation de la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1

Les plaquettes sont activées par diverses cytokines pro-inflammatoires et l'endothélium endommagé se lie facilement aux plaquettes.



## Risque thrombotique veineux chez les patients atteints du COVID-19 :

Le risque de MTEV dans le contexte du COVID-19 reste mal défini, mais semble très élevé parmi les patients en état critique.

Dans une cohorte rétrospective chinoise de 81 patients en soins intensifs, 20 patients (25 %) ont présenté une TVP confirmée par échographie. À noter toutefois qu'un dépistage des thromboses veineuses n'était pas systématique, que le type de thrombose n'était pas précisé et que la thromboprophylaxie était étonnamment absente [27].

Dans une cohorte de 184 patients néerlandais hospitalisés en soins intensifs, la probabilité cumulée de MTEV, sans dépistage systématique mais avec thromboprophylaxie était de 27 % (IC 95 % : 17-37) à environ 2 semaines de suivi. L'EP était la complication la plus fréquente [2].

Finalement, une cohorte prospective française de SDRA, également dans plusieurs unités de soins intensifs, rapporte une proportion de MTEV de 17% malgré une thromboprophylaxie systématique.

En comparant à une cohorte historique de patients souffrant d'un SDRA non lié au COVID-19, le risque d'EP semble largement supérieur chez les patients avec SDRA secondaire au COVID-19 (OR : 15,2) [1].

Dans l'ensemble, des données émergentes suggèrent un risque de MTEV anormalement élevé chez les patients COVID-19 qui sont traités en réanimation. Il n'existe en revanche pas d'estimation du risque thrombotique veineux chez les patients avec COVID-19 qui sont traités en ambulatoire ou hospitalisés en milieu de soins non critiques.

## Les Héparines : nouvelle option thérapeutique pour la prise en charge de la COVID-19

La question de la prophylaxie anti-thrombotique est complexe. La première étude à avoir traité le sujet, était celle de **Tang et al**, paru dans le **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, fin Mars 2020 [28].

C'est une étude rétrospective non randomisée qui souffre d'un manque d'information et d'un niveau de preuve relativement faible, mais elle montre chez les patients graves une association entre la survie et l'utilisation des HBPM. Cette association a été constatée uniquement dans les formes sévères associées à des sepsis avec un score SIC > 4 [28].

L'étude Chinoise de **Tang** était la première à avoir traité l'intérêt des anticoagulants dans la minimisation du risque de mortalité chez ces patients. Les résultats étaient intéressants dans la mesure où ils confirment que les HBPM avaient un effet bénéfique chez les patients ayant un score SIC > 4 [28].

Cette association ne se voit pas clairement mais elle peut être considérée comme un signal qui peut être inverse, néanmoins difficile à interpréter dans les formes modérées ou mineures.

Donc en pratique c'est un problème qui est assez complexe, car il va falloir disposer d'un nombre suffisant d'études.

C'est la raison pour laquelle certains centres notamment en France ont commencé à faire des études sur l'anticoagulation à doses efficaces versus traitements standards chez les patients COVID-19 hospitalisés soit en salle soit en réanimation [4].

En réalité, on n'a pas de réponse formelle pour cette question jusqu'à l'heure actuelle malgré le concept évident qui s'impose.

Jusqu'à la parution des recommandations du GIHP/GFHT 5 début Avril), certains services de réanimations ont décidé unilatéralement et en absence de toutes recommandations d'utiliser une anticoagulation préventive double dose de base chez tous les patients graves, c'est-à-dire hospitalisés en USC sous optiflow ou en réanimation et ventilés : Enoxaparine 4000 UI 2 fois par jour, et en cas d'insuffisance rénale sévère une HNF entre 9000 à 12000 unités /24h à la seringue électrique [4].

Ce schéma a été instauré pour des malades chez qui les marqueurs de la coagulation étaient perturbés, avec un taux de D-Dimères très élevé, soit ascendant par rapport au premier jour, soit d'emblée très élevés > 5000 ng/ml. Dans ce cas-là une anticoagulation efficace s'imposait.

Ces protocoles sont utilisés en attente des résultats d'études randomisés.

La parution de recommandations portant sur l'utilisation des anticoagulants dans la prise en charge des malades COVID-19 s'est faite attendre jusqu'au début du mois d'Avril. Il s'agit des recommandations du GIHP – GFHT.

Ailleurs, aux Etats Unis, les chercheurs de l'hôpital new-yorkais **Mount Sinai** ont constaté que l'ajout d'anticoagulants au traitement des patients atteints de la COVID-19 semble grandement augmenter leurs chances de survie et réduire le délai avant qu'ils ne soient rétablis [29].

En se basant sur l'analyse de quelque 3000 patients admis depuis la mi-mars, les chercheurs ont constaté que la durée moyenne de survie des patients est passée de 14 jours à 21 jours avec l'ajout d'anticoagulants [29].

L'effet a été particulièrement marqué chez les patients les plus malades et qui avaient besoin d'une aide

artificielle pour respirer : le taux de mortalité a plongé de 62,7 % à 29,1 % avec un traitement anticoagulant. La durée moyenne de survie est passée de neuf jours à 21 jours. Un responsable de **Mount Sinai** a indiqué que tous les patients infectés par le SRAS-CoV-2 qui y seront admis recevront dorénavant un anticoagulant, à moins de contre-indications médicales [29].

Selon les chercheurs, l'anticoagulation peut être associée à de meilleurs résultats chez les patients atteints de COVID-19, mais les avantages doivent être mis en balance avec le risque de saignement [3,4] .

Les résultats fournissent des informations cliniques pour les patients hospitalisés, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si l'anticoagulation systématique est associée à une survie accrue, concluent les chercheurs [26] .

**Yin** et al. Ont procédé à une autre étude rétrospective publiée le 3 avril 2020 comparant coagulopathie induite par une pneumonie sévère par le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV2) et non SARS-CoV2 [30] .

449 patients atteints du SARS-CoV2 et 104 patients non-SARS-CoV2 ont été étudiés rétrospectivement. Les patients SARS-CoV2 avait un nombre de plaquettes plus élevé que les patients non SARS-CoV2. Aucune différence sur la mortalité à 28 jours n'a été établie entre l'héparine et groupes sans héparine chez les patients atteints du SARS-CoV2 (30,3% contre 29,7%,  $p = 0,910$ ) et chez les non-SARS-CoV2 (13,6% contre 15,9%,  $p = 0,798$ ) [30].

Jusqu'à présent, plusieurs études ont montré que l'héparine est bénéfique dans la prise en charge de la COVID-19. Etant donné certains échecs dans la réponse des patients au traitement, il est important d'établir la bonne dose d'héparine.

**Thachil** a soulevé des questions quant à la nécessité éventuelle d'une dose plus élevée de HBPM chez les individus à indice de masse corporelle élevé, D-dimères extrêmement élevés, syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) ou augmentation des besoins en oxygène [31].

Ce sont ces constatations et ces interrogations qui ont permis aux sociétés savantes d'élaborer les unes après les autres leurs recommandations.

## Autres effets bénéfiques possibles des héparines

En dehors de leur effet antithrombotique, les héparines pourraient avoir des vertus anti-inflammatoires et antivirales [31].

Dans le SDRA, l'activation de la cascade du complément favorise une réaction inflammatoire majeure induisant des lésions des cellules endothéliales et épithéliales alvéolaires ainsi qu'une augmentation de l'inhibiteur de l'activation du plasminogène, résultant finalement dans des thromboses de la microcirculation pulmonaire.

Le traitement d'héparine pourrait alors apporter un bénéfice supplémentaire chez les patients avec SDRA [33]. (**Figure 4**)

## Recommandations et propositions des sociétés savantes :

Les experts se sont basés sur un certain nombre de points qui stipulent que la plupart des patients hospitalisés pour une infection COVID-19 sont considérés à risque, en raison de l'infection, de l'alitement, de la décompensation respiratoire fréquente voire des comorbidités.

Toutefois, de nombreuses questions restent sans réponses, ce qui explique l'hétérogénéité des recommandations [34, 35, 36,37] .

La plupart des sociétés s'accordent sur la prescription d'une thromboprophylaxie systématique à base d'HBPM, en cas d'hospitalisation pour une infection COVID-19, pour autant que le risque hémorragique le permette.

Chez les patients les plus sévèrement atteints, hospitalisés en soins intensifs ou cumulant des facteurs de risque cliniques et/ou biologiques (obésité, taux de D-dimères augmentés, hyperfibrinogénémie), une augmentation des doses d'héparine est proposée, sur une base empirique.

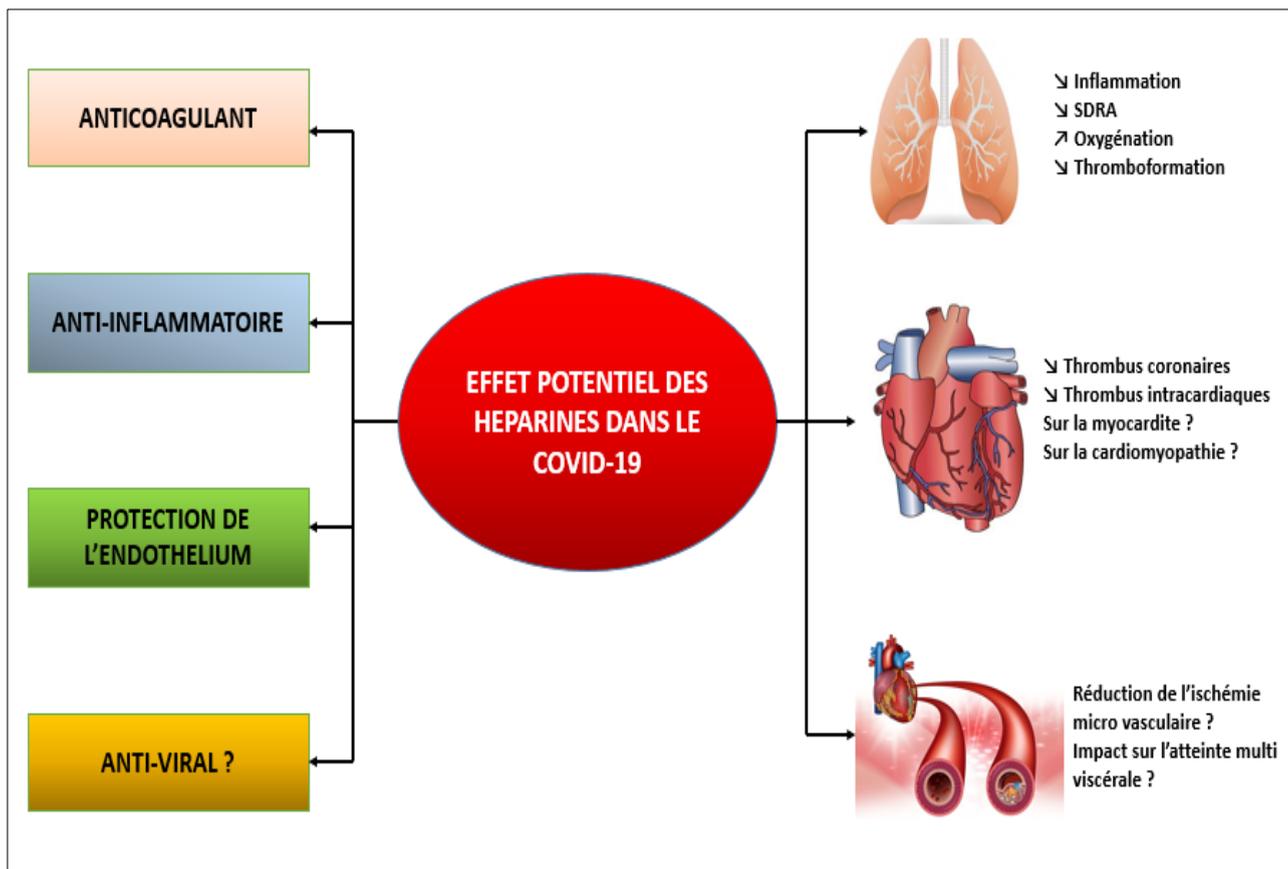
Il est par ailleurs nécessaire de prendre en considération la fonction rénale ; le cas échéant d'une insuffisance rénale il faut faire appel à d'autres molécules, notamment l'HNF.

Les recommandations du GIHP/GFHT sont articulées autour de quatre objectifs :

**Objectif#1** : définir le niveau de risque de thrombose chez les patients avec covid-19, en recensant tous les facteurs de risque thromboemboliques.

**Objectif#2** : surveiller l'hémostase des patients hospitalisés avec covid-19, notamment le taux des D-Dimères.

**Objectif#3** : prescrire un traitement anticoagulant chez les patients avec covid-19, en prenant en considération



**Figure 4 :** Effet potentiel des Héparines dans les infections respiratoires à COVID-19 (Iconographie produite par notre groupe, inspirée du modèle proposé par J.THACHIL et al 2020).

l'état clinique du patient, afin d'adapter le type de molécule et la posologie.

**Objectif#4 :** appliquer d'autres mesures que le traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique.

Les patients sont classés en quatre classes pronostiques pour lesquelles un protocole distinct est défini, portant et sur le choix de la molécule et sur la posologie adéquate.

**Tableau 1.**

### Utilisation des Héparines chez les patients de l'HMRUO :

Depuis le début de l'épidémie, nos équipes ont pris l'initiative d'introduire les anticoagulants, chez les patients qui étaient le plus à risque de développer des thromboses, en partant du principe que cette infection virale puisse être thrombogène. Après la parution des recommandations du GIHP-GFHT, le comité COVID-19 / HMRUO a été instruit pour établir et inclure ces recommandations dans le schéma thérapeutique de la

prise en charge des patients atteints par le SARS-COV-2 et ceci dès le début du mois d'Avril.

### Conclusion :

Bien que des preuves se dégagent rapidement sur le risque de coagulopathie associé au COVID-19, il y a peu de preuves de haute qualité pour guider la gestion antithrombotique.

Les recommandations proposées actuellement, visent à fournir des orientations de première ligne concernant les patients atteints de COVID-19 et / ou les patients atteints de maladies thrombotiques chroniques nécessitant une gestion continue à l'ère de cette pandémie.

Actuellement les experts recommandent aux cliniciens des principes d'anticoagulation fondés sur des données probantes, une gestion combinée à des approches rationnelles pour des défis cliniques sans précédent. Cette zone pouvant rapidement évoluer, il sera nécessaire d'intégrer des preuves supplémentaires dans les recommandations actuelles.

Heureusement, plusieurs études cliniques, y compris des essais contrôlés randomisés sont en cours ; les résultats éclaireront mieux les décisions de prise en charge.

<b>Tableau 1 : Recommandations (GFHT GIHP 2020) pour les traitements anticoagulants chez les patients covid-19</b>					
<b>Risque</b>	<b>Définition</b>	<b>Situation particulière</b>	<b>Molécule</b>	<b>Dose</b>	<b>Monitoring</b>
<b>Faible</b>	Patient non hospitalisé IMC < 30, sans FDR surajouté.	-----	Pas d'indication	-----	Pas de monitoring
<b>Intermédiaire</b>	Patient hospitalisé IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> avec ou sans FDR surajouté.	Aucune	<b>Enoxaparine</b>	4000 UI /24h. SC	Pas de monitoring
		Clcr : (15 – 30) ml/min.	<b>Enoxaparine</b>	2000 UI/24h SC	<b>Activité anti-Xa</b> , régulièrement. Objectif : < 1.2 UI/mL
		Clcr : (20 – 30) ml/min.	<b>Tinzaparine</b>	3500 UI/24h SC	
		Clcr > 50 ml/min.	<b>Fondaparinux</b>	2,5 mg/24h SC.	
<b>Elevé</b>	- IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> avec ou sans FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle. - IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> sans FDR surajouté. - IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> avec FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation artificielle.	Aucune	<b>Enoxaparine</b>	4000 UI /12h. SC	<b>Activité anti-Xa</b> , 4h après la 3 <sup>ème</sup> injection. Objectif : < 1.2 UI/mL
		poids >120 kg.	<b>Enoxaparine</b>	6000 UI /12h. SC	
		Insuffisance rénale avec Clcr < 30 ml/mn	<b>HNF</b>	200 UI/Kg/24h.	<b>Taux des plaquettes (TIH).</b> <b>Activité anti-Xa</b> toutes les 48 heures et après chaque changement de dose. Objectif : 0.3 – 0.5 UI/MI.
<b>Très élevé</b>	- IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> avec FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle. - ECMO. - Thromboses de cathéter itératives ou inhabituelles. - Thromboses de filtre d'épuration extra-rénale. - Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité (par ex : fibrinogène > 8 g/L ou D-Dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml)	Aucune	<b>Enoxaparine</b>	100 UI /Kg/ 12h. SC	<b>Activité anti-Xa</b> , 4h après la 3 <sup>ème</sup> injection. Objectif : < 1.2 UI/mL
		Insuffisance rénale avec Clcr < 30 ml/mn	<b>HNF</b>	500 UI/Kg/24h.	<b>Taux des plaquettes (TIH).</b> <b>Activité anti-Xa</b> toutes les 48 heures et après chaque changement de dose. Objectif : 0.5 – 0.7 UI/MI.

**ECMO** : extracorporeal membrane oxygenation. **FDR** : Facteur de risque. **HNF** : Héparine non fractionnée. **IMC** : L'indice de masse corporelle. **ONHD** : Oxygénothérapie nasale à haut débit.

## Bibliographie:

- [1] Helms J, Tacquard C, Severac F et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* .2020; 46: 1089–1098.
- [2] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 ; 191:145-147.
- [3] Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C and Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, 2020; 18: 1023-1026.
- [4] Susen S, Tacquard CA , Godon A, Mansour A, Garrigue D , Nguyen P, Godier A, Testa S, Albaladejo P, Gruel Y. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec covid-19 et surveillance de l'hémostase. Propositions du GIHP ET DU GFHT. Version courte (3 avril 2020).
- [5] Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(8):2060-2063.
- [6] Casini A, Fontana P, Glauser F, Robert-Ebadi H, Righini M, Blondon M. Risque thrombotique veineux induit par le SARS-CoV-2: prévalence, recommandations et perspectives. *Rev Med Suisse* 2020; 16: 951-954.
- [7] Poor HD, Ventetulo CE, Tolbert T, Chun G, Serrao G, Zeidman A, Dangayach NS, Olin J, Kohli-Seth R, Powell CA. COVID-19 Critical Illness Pathophysiology Driven by Diffuse Pulmonary Thrombi and Pulmonary Endothelial Dysfunction Responsive to Thrombolysis. *medRxiv*. 2020.04.17.20057125.
- [8] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020 ; 395:1033-1034.
- [9] 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*. 2020; 18: 844– 847.
- [10] Debut B., Smadja D.M. Is COVID-19 a New Hematologic Disease?. *Stem Cell Rev and Rep* (2020). <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4>.
- [11] 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. *The Lancet*. 2020; 395(10229):1054-62.
- [12] Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gomez CI, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *The American journal of emergency medicine*. 2012; 30(9):1991-9.
- [13] Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost*. 2020 ; 120(5) :876-878.
- [14] Pober JS & Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*2007; 7: 803–815.
- [15] Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 ; 395 : 1417–1418.
- [16] Teuwen L, Geldhof V, Pasut A et al. COVID-19 : the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* (2020).
- [17] American College of Cardiology, Association. CC. myocardial injury with COVID-19. Conference of COVID 19 March 18, 2019.
- [18] Bone RC, Francis PB, Pierce AK. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med*. 1976 ; 61(5) :585-589.
- [19] Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006; 27(4):337-349.
- [20] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 ; 342(18) :1334-1349.
- [21] Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020 ; 15(5) : 700 – 704.
- [22] Bastarache JA, Ware LB, Bernard GR. The role of the coagulation cascade in the continuum of sepsis and acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 ; 27(4) :365-76.
- [23] Gunther A, Mosavi P, Heinemann S, Ruppert C, Muth H, Markart P, Grimminger F, Walmrath D, Temmesfeld-Wollbrück B, Seeger W. Alveolar fibrin formation caused by enhanced procoagulant and depressed fibrinolytic capacities in severe pneumonia. Comparison with the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 ; 161(2 Pt 1) :454- 62.
- [24] Yang Y, Tang H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol*. 2016; 13(4):432-42.
- [25] Levi M, Hunt BJ. Webinar: Thrombosis, Thromboprophylaxis & Coagulopathy in COVID- 19 Infections. *ISTH Academy*. 04/09/20; 291581.
- [26] Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020; 48(9):1358-1364.
- [27] 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):1421-1424.

- [28] Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5):1094-1099.
- [29] Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(1):122-124.
- [30] Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 1-4.
- [31] Thachil J: The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 ; 18:1020-1022.
- [32] Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* 2020; 120(7):1004-1024.
- [33] Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):95-97.
- [34] Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
- [35] GFHT/GIHP Proposition pour le traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19. <https://site.geht.org/docutheque>. 2020.
- [36] Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus* 2020.
- [37] Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec COVID 19 non hospitalisés. [https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/propositions\\_sfmv\\_covid\\_mtev.pdf](https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/propositions_sfmv_covid_mtev.pdf). 2020.