

# LES FACTEURS ASSOCIES A DES FORMES GRAVES DE L'INFECTION PAR LE SARS-COV2

## FACTORS ASSOCIATED WITH SEVERE FORMS OF SARS-COV-2 INFECTION

F. SMAOUI<sup>1,3</sup>; M. KOUBAA<sup>1,3,\*</sup>; M. MAAZOUN<sup>1,3</sup>; H. BEN AYED<sup>2,3</sup>; F. GASSARA<sup>1,3</sup>;  
CH. MARRAKCHI<sup>1,3</sup> ET M. BEN JEMAA<sup>1,3</sup>

1: Service de maladies infectieuses, CHU Hédi Chaker, Sfax - Tunisie

2 : Service d'hygiène hospitalière, CHU Hédi Chaker, Sfax - Tunisie

3 : Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax, 3029-Tunisie

\*E-mail de l'auteur correspondant : koubaa\_makram@medecinesfax.org

### Résumé

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective ayant inclus les infections COVID-19 hospitalisées au service des maladies infectieuses de Sfax entre Novembre 2020 et Mars 2021.

Objectif : Décrire les particularités épidémiocliniques des infections COVID-19 et déterminer les facteurs de risque de sévérité.

Résultats : Au total, 447 patients ont été inclus. Une forme sévère était identifiée dans 260 cas (58,6%). Les principaux facteurs de risque cliniques de sévérité étaient la dyspnée, l'instabilité hémodynamique, la survenue d'un SDRA et des infections liées aux soins. Les facteurs biologiques comprenaient l'hyperleucocytose, la leucopénie, la lymphopénie, la cytolyse hépatique et l'élévation de la troponine. L'atteinte pulmonaire et la présence d'un épanchement pleural étaient prédictifs de sévérité clinique.

Conclusion : Les facteurs de risque identifiés prédictifs de formes sévères devraient être pris en considération à l'admission.

**Mots - clés :** Clinique; COVID-19; Facteur; Risque; Sévérité.

### Abstract

Objective: To describe the epidemiological and clinical particularities of COVID-19 infections and to determine the risk factors of severity.

Methods: This was a prospective study that included COVID-19 infections hospitalized in the infectious diseases department of Sfax from November 2020 to March 2021.

Results: Overall, 447 patients were included. A severe form was identified in 260 cases (58.6%). The main clinical risk factors for severity were dyspnea, hemodynamic instability, the occurrence of ARDS and healthcare-associated infections. Biological factors included leukocytosis, leukopenia, lymphopenia, hepatic cytolysis, and troponin elevation. Pulmonary involvement and the presence of pleural effusion were predictive of clinical severity.

Conclusion: Risk factors identified as predictive of severe forms should be taken into consideration at admission.

**Key – words:** Clinical; COVID-19; Postman; Risk; Severity.

### ملخص

الهدف: وصف الخصائص الوبائية السريرية لعدوى كوفيد-19 وتحديد عوامل الخطر لشدها.  
الطرق : كانت هذه دراسة استطلاعية شملت إصابات COVID-19 في المستشفى في قسم الأمراض السارية في صفاقس من نوفمبر 2020 إلى مارس 2021.

النتائج : تم تضمين ما مجموعه 447 مريضاً. تم تحديد شكل حاد في 260 حالة: 58.6%. كانت عوامل الخطر السريرية الرئيسية للشدة هي ضيق التنفس وعدم استقرار الدورة الدموية وحدوث متلازمة الضائقة التنفسية الحادة و الحالات الخمجية المرتبطة بالرعاية الصحية. تضمنت العوامل البيولوجية زيادة عدد الكريات البيضاء ، قلة الكريات البيض ، قلة الكريات البيض ، انحلال الخلايا الكبدية ، وارتفاع التروبونين. كان التعكر الرئوي ووجود الانصباب الجنبي ينبئ بالحدة السريرية.  
الإستنتاج : يجب أن تؤخذ عوامل الخطر التي تم تحديدها على أنها تنبؤية للأشكال الحادة في الاعتبار عند قبول المرضى.

**الكلمات المفاتيح :** عيادة; كوفيد - 19 ; عامل; مخاطرة; خطورة.

## INTRODUCTION

La pandémie de la COVID-19 a été l'une des crises sanitaires les plus importantes dans le monde causant des perturbations sanitaires et économiques mondiales. Cette maladie infectieuse, causée par le virus SARS-CoV-2, a été initialement signalée en Décembre 2019. Depuis Février 2020, une pandémie s'est répandue dans le monde entier, entraînant des milliers de décès [1]. Sur le plan clinique, la COVID-19 présente un large spectre de symptômes, allant d'une pneumopathie isolée à une atteinte multi-systémique avec des complications potentiellement mortelles donnant à cette pathologie un caractère parfois trompeur. Le 2 mars 2020, le premier cas de COVID-19 a été signalé en Tunisie, annonçant le début de l'épidémie dans le pays. Dans la mesure où cette maladie continue à sévir et pose un problème majeur de santé publique, du fait de ses taux élevés de transmissibilité, d'hospitalisation, d'admission en unité de soins intensifs et du fait de sa gravité et de sa mortalité, les établissements de santé devraient multiplier au mieux les mesures pour prévenir la propagation du COVID-19 parmi les patients hospitalisés dans les « services sans COVID-19 ». Au Sud-Tunisien, le CHU Hédi Chaker était un centre de référence pour l'hospitalisation et le traitement des cas suspects et des cas confirmés COVID-19. Le service COVID des maladies infectieuses de Sfax a joué un rôle essentiel dans la prise en charge et l'hospitalisation de ces patients. Dans ce contexte, ce travail a pour objectifs de décrire les particularités épidémiologiques et cliniques des infections à COVID-19 et de déterminer les facteurs de risque de survenue des formes sévères.

## MATERIEL ET METHODES

### Type de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective ayant inclus les cas d'infection à SARS-CoV-2 hospitalisés dans l'unité COVID-19 du service des maladies infectieuses du CHU Hedi Chaker-Sfax sur une période de 5 mois allant du 1<sup>er</sup> Novembre 2020 au 31 Mars 2021.

### Population de l'étude et définition des cas

Les patients atteints d'une infection Covid-19 confirmée par un test rapide ou test d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour le SARS-CoV-2 sur un prélèvement nasopharyngé et qui avaient :

- une défaillance respiratoire et/ou hémodynamique et/ou métabolique et/ou neurologique nécessitant une prise en charge dans un milieu hospitalier, et/ou :
- un terrain pathologique particulier (Dialyse, hémopathie maligne...) ont été inclus dans l'étude. Selon la sévérité du tableau, nous avons défini trois catégories de formes cliniques : une forme minime pour les malades qui atteignent une saturation d'oxygène dans le sang supérieure ou égale à 94% sans recours à l'oxygénothérapie, une forme modérée par un besoin d'oxygène strictement inférieur à 10L/min pour atteindre une saturation d'oxygène dans le sang supérieure ou égale à 94% et une forme sévère par un besoin en oxygène supérieur ou égal à 10L/min pour atteindre une saturation d'oxygène dans le sang supérieure ou égale à 94%. L'évolution favorable était définie par l'absence de défaillance viscérale ou hémodynamique et une stabilisation de l'état respiratoire avec une saturation en oxygène à l'air ambiant supérieure ou égale à 94% (ou  $\geq 90\%$  si un support  $\text{O}_2$  en oxygène à domicile est disponible). L'évolution défavorable était définie par la survenue d'une complication au cours de l'évolution à type de détresse respiratoire avec augmentation des besoins en oxygène  $> 10$  L/min (passage de la forme minime ou modérée à la forme sévère), d'une détresse neurologique et/ou cardiocirculatoire et/ou rénale et par la survenue du décès.

### Recueil des données

Une fiche de renseignement préétablie était utilisée pour le recueil des données épidémiologiques comme l'âge, le genre, l'origine, les antécédents et les habitudes, des données cliniques, à savoir-la symptomatologie fonctionnelle, les délais de consultation, et les constatations de l'examen clinique, le moyen et le délai de confirmation de l'infection, les résultats des examens biologiques et radiologiques et les données thérapeutiques et évolutives.

### Etude statistique

Les données ont été traitées par le logiciel SPSS 23. Les variables qualitatives étaient exprimées sous forme de nombres et de pourcentages, tandis que les variables quantitatives étaient exprimées par les moyennes et leurs écarts types si elles avaient une distribution gaussienne. Dans le cas contraire, les variables quantitatives étaient exprimées par les médianes et les intervalles

interquartiles. Le test de Chi 2 et le test de Fisher exact étaient utilisés pour comparer les proportions des variables qualitatives. La valeur de  $p < 0,05$  était considérée significative.

## RESULTATS

### Description de la population de l'étude Spécificités épidémiologiques-cliniques

Durant la période d'étude (Novembre 2020 – Mars 2021), 447 patients ont été hospitalisés pour une infection à Covid-19 confirmée. L'incidence moyenne était de 89,4 cas/mois et 2,96 cas/jour avec des extrêmes allant de 0 à 8 cas par jour. La moyenne de l'âge était de  $65,6 \pm 14,6$  ans, et 272 (60,9%) patients étaient de genre masculin. L'origine urbaine était trouvée dans 325 cas (72,7%). Les principaux antécédents médicaux étaient l'HTA et le diabète dans respectivement 210 (47%) et 191 cas (42,7%). La dyspnée et la toux sèches étaient les signes fonctionnels les plus fréquents (89,2% et 64,2%, respectivement). A l'examen physique, 87,7% des patients avaient une désaturation initiale à l'air ambiant et 42,1% avaient une tachycardie (Tableau 1).

Le délai moyen d'hospitalisation était de  $7,5 \pm 4,2$  jours avec des extrêmes allant de 0 à 26 jours. Un délai supérieur ou égal à 7 jours était noté chez 271 patients (60,6%).

### Spécificités radiologiques et biologiques des infections COVID-19

L'infection à SARS-CoV2 était confirmée par deux méthodes, à savoir le test rapide chez 231 patients (51,7%) et le test d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour le SARS-CoV-2 chez 216 patients (48,3%). Le variant dominant du SARS-Cov-2 était le variant Alpha B.1.1.7. Une lymphopénie et une CRP élevée étaient respectivement notées dans 355 (82,8%) et 355 (86,2%) cas.

Une imagerie thoracique était pratiquée pour 409 patients (91,5%). L'exploration était effectuée par un scanner thoracique non injecté pour 396 patients (96,8%), un complément d'injection de produit de contraste iodée était pratiqué pour 13 patients (93,2%). Une atteinte pulmonaire sévère était notée dans 24% des cas. L'atteinte scanographique a touché les 2 poumons dans 379 cas (97,9 %) et elle était unilatérale dans 8 cas (2,1%) seulement (Tableau 2).

### Modalités thérapeutiques et évolutives

L'oxygénothérapie était nécessaire à l'admission chez 392 patients (95,8%). Le débit d'oxygène nécessaire pour avoir une saturation optimale était variable. Il était de 1 à 6 L/min dans 173 cas (44%), entre 7 et 10 l/min dans 37 cas (9,4%) et  $> 10$  L/min dans 183 cas (46,5%). Il y avait 245 patients (59,9%) nécessitant le recours à un masque à haute concentration. La durée moyenne d'oxygénothérapie était de l'ordre de  $8,61 \pm 7,5$  jours.

La corticothérapie systémique était prescrite chez 392 patients (87,7%) : la dexaméthasone dans 386 cas (98,5%), la prednisone dans 4 cas (1%) et la méthylprednisolone dans 2 cas (0,5%). La dose administrée variait entre de 4 mg et 16 mg d'équivalent de dexaméthasone.

D'autres traitements étaient utilisés au cours de l'hospitalisation des patients comme les vitamines C, la vitamine D et le zinc, les antibiotiques, les anticoagulants à dose préventive ou curative, les antihistaminiques et les diurétiques.

A l'admission, selon le besoin initial en oxygène, l'évaluation de la sévérité clinique des patients était répartie en une forme minime dans 54 cas (12%), une forme modérée dans 210 cas (47%) et une forme sévère dans 183 cas (41%).

La durée moyenne d'hospitalisation était de  $11,4 \pm 8,5$  jours. Pour les formes sévères, la durée était plus prolongée de l'ordre de  $14 \pm 9,9$  jours.

Au cours de l'hospitalisation, 77 patients (17,2%) ont passé de la forme minime ou modérée à la forme sévère. Le recours à une prise en charge en réanimation était observé chez 94 patients (21%) soit 36,2% des formes sévères. (Tableau 3). La moyenne d'âge des patients transférés était de  $63,5 \pm 12$  ans. Les causes du transfert en réanimation étaient une insuffisance respiratoire chez 92 patients (97,8%) et un état de choc réfractaire chez 2 patients (2,2%). La durée moyenne du séjour au service de réanimation était de  $9,4 \pm 8,8$  jours.

Au cours de l'hospitalisation, plusieurs complications ont été objectivées, notamment le SDRA dans 43,8% des cas, les infections associées aux soins dans 2,9%, un passage en ACFA dans 2,7% et l'AVC dans 1,3% des cas.

L'évolution finale était favorable pour 324 patients (72,5%) avec une récupération d'une bonne fonction respiratoire. Parmi eux, 43 patients (45,7%) ont séjourné en réanimation. A la sortie de l'hôpital, 26 patients (5,8%) avaient nécessité un support d'oxygène à domicile pour une courte durée. Six patients (1,3%) seulement avaient une

fibrose pulmonaire séquellaire confirmée nécessitant une corticothérapie au long cours. Aucun cas de réinfection par le virus Sars-CoV-2 n'était relevé.

Le décès était survenu chez 123 patients (27,5%). L'arrêt respiratoire était la cause la plus fréquente de décès dans 113 cas (91,8%) suivi par la survenue d'un état de choc septique dans 5 cas (4,1%), une défaillance cardiaque dans 3 cas (2,5%), une embolie pulmonaire massive dans 2 cas (1,6%). Les délais moyens de décès par rapport au début des symptômes et à la date d'hospitalisation étaient respectivement de l'ordre de  $14,6 \pm 7,8$  et  $8,2 \pm 7,2$  jours.

#### Facteurs de risque associés aux formes sévères d'infections à COVID-19.

Une forme sévère était identifiée dans 260 cas (58,6%).

#### Facteurs épidémio-cliniques

L'âge  $\geq 65$  ans était un facteur de risque de forme sévère ( $p < 0,001$ ).

Les facteurs de risques cliniques de formes sévères étaient la dyspnée ( $p < 0,001$ ), la toux sèche ( $p = 0,016$ ), l'instabilité hémodynamique ( $p = 0,043$ ) et la survenue d'une infection liée aux soins ( $p = 0,01$ ).

Par ailleurs, les arthro-myalgies et les céphalées étaient associées à une forme non sévère de l'infection par le SARS-CoV-2 ( $p = 0,016$  et  $p = 0,044$ , respectivement) (Tableau 4).

#### Facteurs de risque biologiques et radiologiques

Plusieurs anomalies biologiques étaient associées à une sévérité clinique : L'hyperleucocytose ( $p < 0,001$ ), la lymphopénie ( $p < 0,001$ ), l'ascension de la CRP ( $p < 0,001$ ), la cytolysé hépatique ( $p = 0,001$ ) et l'élévation de la troponine ( $p = 0,001$ ) et des CPK ( $p < 0,001$ ) (Tableau 5).

Le degré d'atteinte pulmonaire  $> 50\%$  ( $p < 0,001$ ) et le nombre de lobes atteints  $> 3$  ( $p < 0,001$ ) ainsi que l'aspect en verre dépoli ( $p < 0,001$ ) étaient proportionnellement associées à la sévérité clinique (Tableau 5).

**Tableau I : Spécificités épidémio-cliniques de la population de l'étude**

Variable	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Genre</b>		
Homme	272	60,9
Femme	175	39,1
<b>Origine géographique</b>		
Tunisien	445	99,5
Etranger	2	0,5
<b>Milieu de vie</b>		
Urbain	325	72,7
Rural	122	27,3
<b>Tabagisme</b>		
Oui	103	23
Non	344	77
<b>Obésité</b>		
Oui	60	13,4
Non	387	86,6

Variable	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Antécédents médicaux</b>		
HTA	210	47
Diabète	191	42,7
Dyslipidémie	72	16,1
Insuffisance Coronaire	53	11,9
Insuffisance Rénale	49	11
ACFA	27	6
Maladies systémiques et rhumatismales	22	4,9
Asthme	22	4,9
AVC	22	4,9
Hypothyroïdie	21	4,7
Anémie	21	4,7
BPCO	19	4,2
Néoplasies	16	3,6
<b>Médicaments au long cours</b>		
Corticoïdes	22	4,9
Anti-agrégant plaquettaire	79	17,7
Anti-vitamine K	26	5,8
Immunosuppresseurs	7	1,5
<b>Signes fonctionnels</b>		
Dyspnée	402	89,9
Toux sèche	287	64,2
Douleur thoracique	29	6,5
Fièvre	256	57,3
Asthénie	216	48,3
Arthro-myalgies	177	39,6
Céphalées	51	11,4
Diarrhée	86	19,2
Vomissement	62	13,9
Douleurs abdominales	23	5,1
Anosmie	36	8,1
Maux de gorge	36	8,1
Agueusie	28	6,3
Obstruction nasale	23	5,1
<b>Signes physiques</b>		
Désaturation initiale à l'air ambiant (SpO <sub>2</sub> < 94%)	392	87,7
Tachycardie	188	42,1
Signes de luttés respiratoire	105	23,5
Fièvre	93	20,8
Œdèmes des membres	16	3,6
Altération de l'état de conscience et/ou d'un déficit sensitivo-moteur	14	3,1

*HTA : Hypertension artérielle ; ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive.*

**Tableau II : Principales anomalies biologiques et radiologiques**

<b>Anomalies biologiques</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Numération formule sanguine</b>		
Lymphopénie	355	82,8
Taux de globules blancs normal	268	62,5
Anémie	152	35,4
Hyperleucocytose	129	30
Leucopénie	32	7,5
Thrombopénie	58	13,5
<b>Anomalies biochimiques</b>		
CRP élevée	355	86,2
Troponines élevées	120	29,5
Transaminases élevés	200	44,4
Taux de créatininémie élevée	156	36,3
Troubles ioniques	214	50,1
<b>Anomalies radiologiques</b>		
Pas d'atteinte	22	5,4
Atteinte minimale (< 25%)	91	22,2
Atteinte modérée (25-50%)	152	37,2
Atteinte sévère (50-75%)	98	24
Atteinte critique (> 75%)	46	11,2
1 lobe atteint	4	1
2 lobes atteints	51	13,2
3 lobes atteints	68	17,6
4 lobes atteints	71	18,3
5 lobes atteints	93	49,9
Épanchement pleural	27	6,6
Épanchement péricardique	4	1
Embolie pulmonaire	5	1,2
Surcharge pulmonaire	9	2,2
Fibrose pulmonaire	8	1,9
Dilatation des bronches	4	1
Emphysème pulmonaire	3	0,7

**Tableau III : Récapitulation des modalités évolutives des patients atteints de COVID-19**

	Forme clinique à l'admission	Evolution au cours de l'hospitalisation	Transfert en réanimation		Guérison		Décès		
			Non	Oui	Réa (+)	Réa (-)	Réa (+)	Réa (-)	
<b>Forme minimale</b>	<b>55</b> (12,3 %)	<b>38</b> (8,5%)	<b>187</b> (41,8%)	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>187</b> (57,7%)	<b>0</b>		
<b>Forme modérée</b>	<b>205</b> (45,9%)	<b>149</b> (33,4%)							
<b>Forme sévère</b>	<b>187</b> (41,8 %)	<b>260</b> (58,1%)	<b>166</b> (37,1%)	<b>94</b> (21%)	<b>43</b> (13,2%)	<b>94</b> (29%)	<b>51</b> (41,5%)	<b>72</b> (58,5%)	
<b>Total</b>	<b>447</b> (100%)	<b>447</b> (100%)	<b>447</b> (100%)		<b>324</b> (72,5%)		<b>123</b> (27,5%)		
							<b>447</b> (100%)		

**Tableau IV : Facteurs de risque épidémiologique-cliniques de la forme sévère COVID-19**

Variables	Forme sévère		
	Oui (N, %)	Non (N, %)	P
Age ≥ 65 ans	166 (63,8)	83 (44,4)	<0,001
Genre masculin	164 (63,1)	108 (57,8)	0,255
Tabac	61 (23,5)	42 (22,5)	0,804
HTA	125 (48,3)	85 (45,5)	0,558
Diabète	120 (46,2)	71 (38)	0,084
Dyslipidémie	44 (16,9)	28 (15)	0,580
Obésité	41 (14,2)	19 (8)	0,086
Insuffisance coronarienne	37 (14,2)	12 (8,6)	0,067
Insuffisance rénale	29 (11,2)	20 (10,7)	0,878
ACFA	17 (6,5)	10 (5,3)	0,602
Maladies hématologiques	14 (5,4)	12 (6,4)	0,645
Asthme	10 (3,8)	12 (6,4)	0,215
AVC	13 (4,1)	9 (2,3)	0,928
Maladies systémiques et rhumatismales	14 (4,2)	8 (1,6)	0,594
BPCO	15 (5,8)	4 (2,1)	0,061
Dyspnée	253 (97,3)	149 (79,7)	<0,001
Toux sèche	179 (68,8)	108 (57,8)	0,016
Fièvre	146 (56,2)	110 (58,8)	0,574
Altération de l'état général	134 (51,5)	82 (43,9)	0,109
Arthro-myalgies	91 (35)	86 (46)	0,016
Signes digestives	77 (29,6)	58 (31)	0,750
Céphalées	23 (8,8)	28 (15)	0,044
Anosmie	22 (8,5)	14 (7,5)	0,709
Maux de gorge	18 (6,9)	18 (9,6)	0,306
Douleur thoracique	13 (5)	16 (8,6)	0,132
Agueusie	17 (6,5)	11 (5,9)	0,778
Obstruction nasale	13 (5)	10 (5,3)	0,870
Instabilité hémodynamique (hypotension-tachycardie)	21 (8,1)	6 (3,2)	0,043
Anomalies de l'ECG	58 (22,3)	31 (17,1)	0,12
Complications			
Infections liées aux soins	12 (4,6)	1 (0,5)	0,01
ACFA	6 (2,3)	6 (3,2)	0,568
AVC	3 (0,8)	3 (1,1)	0,698
Embolie pulmonaire	2 (0,4)	1 (1,1)	0,658
Mycocardite	5 (1,5)	1 (0,5)	0,408

HTA : Hypertension artérielle ; ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire ; AVC : Accident vasculaire cérébral ; BPCO ; Bronchopneumopathie chronique obstructive ; ECG : Electrocardiogramme ; N : Nombre.

**Tableau V: Facteurs de risque biologiques et radiologiques de formes sévères COVID-19**

Variables	Forme sévère		
	Oui (N, %)	Non (N, %)	p
Anémie	92 (35,4)	60 (32,3)	0,360
Hyperleucocytose	92 (35,4)	37 (19,9)	<0,001
Lymphopénie	219 (84,4)	136 (73,1)	<0,001
Thrombopénie	32 (12,3)	26 (14)	0,690
Cytolyse hépatique	102 (39,2)	50 (26,9)	0,001
Ascension de la CRP	218 (83,8)	137 (73,7)	<0,001
Insuffisance rénale	97 (37,3)	59 (31,7)	0,134
Hypokaliémie	22 (8,5)	28 (15,1)	0,072
Hyperkaliémie	21 (8,1)	10 (5,4)	0,247
Hyponatrémie	92 (35,4)	69 (37,1)	0,819
Hypernatrémie	6 (2,3)	1 (0,5)	0,247
Troponine élevée	85 (32,7)	35 (18,9)	0,001
CPK élevées	14 (5,4)	3 (1,6)	<0,001
D-dimères élevée	10 (3,8)	13 (7)	0,337
Degré d'atteinte > 50%	123 (53,7)	21 (11,7)	<0,001
Nombre de lobes > 3	176 (78,6)	87 (53,4)	<0,001
Aspect en verre dépoli	210 (93,8)	131 (80,4)	<0,001
Epanchement pleural	13 (5,7)	14 (7,8)	0,389

*CRP : Protéine C Réactive ; Phosphokinase.*

## DISCUSSION

Notre étude révèle les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives des formes sévères de la COVID 19 comparativement aux formes non sévères durant la période allant du 1<sup>er</sup> Novembre 2020 jusqu'à 31 Mars 2021.

En effet, durant la même période d'étude, la Tunisie a connu une flambée épidémiologique de l'atteinte par le SARS-CoV-2 avec 195 989 cas confirmés [1]. La ville de Sfax n'était pas épargnée. Un nombre total de 21 119 cas d'atteinte confirmée était signalé au gouvernorat selon les chiffres de la direction régionale de la santé soit 2,2% de la population avec une moyenne de 140 atteintes par jour.

L'infection par le SARS-Cov-2 avait touché toutes les tranches d'âge mais les formes nécessitant une prise en charge hospitalière étaient plus fréquentes chez les sujets âgés [2]. Selon l'étude de rétrospective menée à l'hôpital universitaire de Dubrava à Zagreb, l'âge avancé représente un facteur de gravité de cette atteinte virale qui a objectivé un âge médian plus avancé chez les formes graves (74 vs 69 ans;  $p < 0,05$ ) [3]. Dans notre étude, il y a une liaison statistiquement

significative entre l'âge > 65 ans et la sévérité clinique ( $p < 0,001$ ).

Plusieurs études publiées sur la Covid-19 avaient montré un sex-ratio en faveur des hommes chez les patients hospitalisés pour Covid-19 [3,4]. Cette différence était expliquée; après examen des schémas d'expression du récepteur du SRAS-CoV2 (l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2); par son expression très élevée dans les testicules. Un rôle protecteur des œstrogènes était aussi discuté dans la littérature. Dans notre étude, le sex-ratio (H/F) était à 1,55. Une fréquence des formes graves était objectivée chez les hommes sans avoir une différence statistiquement significative (60,3% VS 54,9%;  $p > 0,1$ ).

Selon les études, le tabac peut être un facteur de sévérité clinique. Une étude rétrospective menée au service de médecine interne à l'hôpital universitaire du Texas, incluant 10 216 patients testés positifs par le SRAS-CoV-2, avait montré un taux plus élevé de formes graves nécessitant l'hospitalisation chez les fumeurs (21,2% vs 10,4%,  $p < 0,001$ ). Cette association est restée significative lorsque l'analyse a été ajustée sur l'âge, la race et le sexe [5]. Dans notre étude, le tabagisme n'était pas un facteur de sévérité clinique ( $p=0,8$ ).



Également pour l'obésité, plusieurs revues de la littérature publiées en 2021 avaient conclu à un rôle statiquement significatif dans la gravité du tableau clinique [6,7]. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les obèses et les non-obèses (68,4% VS 56,6% ;  $p > 0,05$ ). Certaines comorbidités étaient associées à une augmentation de la fréquence des formes sévères dans la littérature. En effet, une sévérité clinique et évolutive supplémentaire était marquée chez les patients hypertendus [8-10] avec un odds-ratio = 1,32. L'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) était également associée à une augmentation du taux de la mortalité avec OR=1,27 ( $p = 0,019$ ) [3]. Les antécédents pulmonaires les plus décrits sont l'asthme et le BPCO. Une revue de la littérature incluant 37 études publiées depuis le début de la pandémie jusqu'à Avril 2021 avait conclu que l'asthme ne présente pas un facteur de risque d'hospitalisation, de recours à une unité de soins intensifs et de mortalité par l'infection SARS-Cov-2 contrairement à la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) [11]. Concernant le diabète, sa relation avec la morbidité était établie dans la littérature [12]. Une revue de la littérature publiée en 2022 avait conclu que le diabète représente un facteur de gravité de l'infection par le SARS-CoV-2 ( $p < 0,001$ ) [13]. Cette association n'était pas établie dans notre série ( $p = 0,084$ ). La dyslipidémie est considérée comme un facteur de mauvais pronostic chez les patients infectés par le SARS-Cov-2 [6]. Une revue de la littérature incluant les séries d'études publiées avant le 31 Janvier 2021 avait conclu à une mortalité plus élevée de 60% par le SARS-CoV-2 chez les patients dyslipidémiques ( $p = 0,03$ ) [14]. Les hémopathies, aussi bien bénignes que malignes, étaient associées à une atteinte plus sévère par le Covid-19 [15,16]. La prise en charge des insuffisants rénaux atteints par le SARS-CoV-2 était très complexe en particulier les patients hémodialysés devant la gravité de l'atteinte chez cette population. La revue comparative des facteurs de gravité de l'infection par le SARS-CoV-2 entre la population asiatique et non-asiatique, avait conclu que l'insuffisance rénale chronique représente un facteur de gravité dans les 2 populations ( $p < 0,001$ ) [13]. Dans la littérature, l'étude des comorbidités chez les patients atteints de Covid-19 avait révélé un risque plus élevé d'atteinte sévère, de recours à une unité de soins intensive et de mortalité intra-hospitalière chez les patients avec un antécédent d'accidents vasculaires cérébraux [17].

Dans notre série, 238 malades (53,2%) avaient 2 ou plus de comorbidités associées. Ceci était associé à une sévérité accrue du tableau clinique sans avoir une différence statistiquement significative (62,2% versus 53,8%,  $p = 0,08$ ).

Depuis le début de la pandémie, l'infection par le SARS-CoV-2 était caractérisée par un grand polymorphisme clinique transformant la maladie d'une simple pneumonie virale à une maladie générale pouvant aboutir à une atteinte multiviscérale. Un total de 22 symptômes était rapporté dans une méta-analyse [18]. Les plus fréquents sont la fièvre (48 à 78%), la toux (25 à 60%), la dyspnée (18 à 65%), la fatigue (13 à 33%), les troubles gustatifs (jusqu'à 85%) et olfactifs (jusqu'à 68%). Du point de vue de la gravité de l'atteinte virale, une méta-analyse incluant 16 526 patients au début de la pandémie avait conclu que la dyspnée, la fièvre, la toux, les expectorations, la fatigue et les douleurs abdominales étaient associées à la sévérité [18]. L'instabilité hémodynamique était corrélée également à la sévérité clinique ( $p < 0,00001$ ) selon une méta-analyse publiée en Octobre 2020 [19]. Par contre, d'autres symptômes comme les maux de gorge, les céphalées, les myalgies, les douleurs thoraciques et les diarrhées n'étaient pas associées à la sévérité [18]. Dans notre série, la présence de la dyspnée ( $p < 0,001$ ), de la toux ( $p = 0,016$ ) et de l'instabilité hémodynamique ( $p = 0,04$ ) étaient associées à la sévérité de la forme clinique.

Sur le plan radiologique, le scanner thoracique représente l'examen de référence pour l'exploration de l'atteinte pulmonaire [20]. Il est indiqué en cas de présence de signes de mauvaise tolérance respiratoire (dyspnée, hypoxémie) [20]. Une revue de la littérature et une méta-analyse publiée en Mai 2022 dans le journal « Diagnostics » avait montré que la TDM thoracique avait une sensibilité élevée de 85,2% et une spécificité de 79,7% avec une valeur prédictive positive de 0,768 et une valeur prédictive négative de 0,857 [21]. Concernant les types de lésions scanographiques, une méta-analyse de 7 956 scanners de patients atteints par la Covid-19 avait conclu aux caractéristiques suivantes : atteinte bilatérale (78%), atteinte de plus d'un lobe (75%), aspect en verre dépoli (73%), distribution périphérique (69%), épaississement vasculaire (63%) et atteinte des lobes inférieurs droit et gauche (67% et 66% respectivement) [22]. Une corrélation radio-clinique entre la gravité clinique et l'étendue des lésions scanographiques était mise en évidence dans plusieurs méta-analyses publiées [22,23]. Ceci a été mis en évidence dans notre série

qui avait montré que le degré d'atteinte scanographique, le nombre de lobes atteints, l'aspect en verre dépoli étaient significativement associés à la sévérité de la forme clinique.

Concernant les anomalies biologiques, dans la méta-analyse des facteurs de risque de sévérité incluant 16 526 patients, l'ascension de la CRP ( $p < 0,0001$ ), la lymphopénie ( $p < 0,0001$ ), l'hyperleucocytose ( $p < 0,0001$ ), la thrombopénie ( $p = 0,0008$ ), l'élévation des ALAT ( $p < 0,0001$ ), l'augmentation du taux de la créatinine ( $p = 0,002$ ), l'élévation de la CPK ( $p = 0,001$ ), de la LDH ( $p < 0,0001$ ) et des D-dimères ( $p = 0,007$ ) étaient des facteurs prédictifs de sévérité clinique. En revanche, la leucopénie et l'anémie n'étaient pas associés à la sévérité [18].

En ce qui concerne les complications, les plus fréquemment décrites dans les études sont les complications respiratoires, cardiaques et infectieuses. En effet, la SDRA était statistiquement associée à la sévérité clinique (35,4% vs 1,5% ;  $p < 0,00001$ ) [19]. La myocardite (50%), l'insuffisance cardiaque et les arythmies étaient les principales complications cardiovasculaires observées [24]. Les complications thrombo-emboliques essentiellement pulmonaires sont de fréquence variable avec la forme clinique. Elles sont de 0,4% chez les patients ambulatoires, 2,3% chez les patients admis en service médical et 7,3% en unités de soins intensifs [25]. La prévalence des infections secondaires était également importante pouvant aller de 4% jusqu'à 30% dans les unités de soins intensifs [26-28]. *Staphylococcus aureus* représente le principal agent bactérien responsable (jusqu'à 75%) [27].

## CONCLUSION

En conclusion, notre étude s'est basée sur l'évaluation des particularités épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des formes sévères en comparaison aux formes non sévères. Il s'agissait d'une étude originale portant sur un échantillon représentatif des patients hospitalisés pour infection COVID-19 dans la ville de Sfax durant la période d'étude. Plusieurs facteurs de risque cliniques, biologiques et radiologiques prédictifs de formes sévères étaient identifiés, qui devraient être pris en considération à l'admission de chaque patient. Des études ultérieures multicentriques suivies d'une évaluation post Covid de ces patients dans une consultation spécialisée seraient d'un grand intérêt pour valider nos résultats.

## REFERENCES

- [1] Coronavirus nombre de cas en Tunisie [Internet]. Coronavirus Statistiques.. Disponible sur: <https://www.coronavirus-statistiques.com/stats/pays/coronavirus-nombre-de-cas-tunisie/>
- [2] Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021;65(August 2020):101205.
- [3] Piskac Živković N, Lucijanić M, Bušić N, Jurin I, Atić A, Andrić A, et al. The associations of age, sex, and comorbidities with survival of hospitalized patients with coronavirus disease 2019: data from 4014 patients from a tertiary-center registry. *Croat Med J.* 2022;63(1):36-43.
- [4] Lombardi Y, Azoyan L, Szychowiak P, Bellamine A, Lemaitre G, Bernaux M, et al. Validation externe des scores pronostiques de la Covid-19 en hospitalisation : une étude de cohorte multicentrique. *Rev Médecine Interne.* 2021;42:A331-2.
- [5] Puebla Neira D, Watts A, Seashore J, Polychronopoulou E, Kuo YF, Sharma G. Smoking and risk of COVID-19 hospitalization. *Respir Med.* 2021;182(April):106414.
- [6] Fitero A, Bungau SG, Tit DM, Endres L, Khan SA, Bungau AF, et al. Comorbidities, Associated Diseases, and Risk Assessment in COVID-19—A Systematic Review. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:1-24.
- [7] Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):257-261.
- [8] Salazar MR. Is hypertension without any other comorbidities an independent predictor for COVID-19 severity and mortality? *J Clin Hypertens.* 2021;23(2):232-234.
- [9] Peng M, He J, Xue Y, Yang X, Liu S, Gong Z. Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: A Review. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;78(5):e648-55.
- [10] Bepouka B, Situakibanza H, Sangare M, Mandina M, Mayasi N, Longokolo M, et al. Mortality associated with COVID-19 and hypertension in sub-Saharan Africa. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2022;24(2):99-105.
- [11] Pardhan S, Wood S, Vaughan M, Trott M. The Risk of COVID-19 Related Hospitalisation, Intensive Care Unit Admission and Mortality in People With Underlying Asthma or COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2021;8(June).
- [12] Sharma P, Behl T, Sharma N, Singh S, Grewal AS, Albarrati A, et al. COVID-19 and diabetes: Association intensify risk factors for morbidity and mortality. *Biomed Pharmacother.* 2022;151(May):113089.
- [13] Puri A, He L, Giri M, Wu C, Zhao Q. Comparison of comorbidities among severe and non-severe COVID-19 patients in Asian versus non-Asian populations: A systematic review and meta-analysis. *Nurs Open.* 2022;9(1):733-751.
- [14] Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Cervellati C, Zuliani G, Roncon L. Dyslipidaemia and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2021;114(6):390-397.
- [15] Wang Y, Nan L, Hu M, Zhang R, Hao Y, Wang Y, et al. Significant association between anemia and higher risk for COVID-19 mortality: A meta-analysis of adjusted effect estimates. *Am J Emerg Med.* 2022;58:281-285.
- [16] Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood.* 2020;136(25):2881-2892.

- [17] Siepmann T, Sedghi A, Barlinn J, de With K, Mirow L, Wolz M, et al. Association of history of cerebrovascular disease with severity of COVID-19. *J Neurol*. 2021;268(3):773-784.
- [18] Xie J, Wang Q, Xu Y, Zhang T, Chen L, Zuo X, et al. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and ct findings of covid-19 patients and risk factors of severe disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(2):1928-1949.
- [19] Zhang T, Huang W sen, Guan W, Hong Z, Gao J, Gao G, et al. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China : a systematic review , meta-analysis , and meta- regression. *12(12):7429-7441*.
- [20] Jour ISEA. Les Guides de l ' INEAS Direction Qualité des Soins et Sécurité des patients Recommandations de prise en charge des patients âgés suspects ou confirmés de la. 2020. 1-310 p.
- [21] Shim SR, Kim SJ, Hong M, Lee J, Kang MG, Han HW. Diagnostic Performance of Antigen Rapid Diagnostic Tests, Chest Computed Tomography, and Lung Point-of-Care-Ultrasonography for SARS-CoV-2 Compared with RT-PCR Testing: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2022;12(6).
- [22] Sharif PM, Nematizadeh M, Saghadzadeh M, Saghadzadeh A, Rezaei N. Computed tomography scan in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pol J Radiol*. 2022;87(1):e1-23.
- [23] Zakariaee SS, Salmanipour H, Naderi N, Kazemi-Arpanahi H, Shanbehzadeh M. Association of chest CT severity score with mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Imaging*. 2022;10(6):663-676.
- [24] Khanal R, Raj Bhattarai S, Basnet K, Shah S, Dhital R, Kumar Sah S, et al. Cardiac Implications of COVID-19 in Deceased and Recovered Patients: A Systematic Review. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2022;2022(December 2019).
- [25] Overton PM, Toshner M, Mulligan C, Vora P, Nikkho S, de Backer J, et al. Pulmonary thromboembolic events in COVID-19—A systematic literature review. *Pulm Circ*. 2022;12(3).
- [26] Alshaikh FS, Godman B, Sindi ON, Andrew Seaton R, Kurdi A. Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*. 2022;17(8 August):1-22.
- [27] Abu-Rub LI, Abdelrahman HA, Johar ARA, Alhussain HA, Hadi HA, Eltai NO. Antibiotics prescribing in intensive care settings during the covid-19 era: A systematic review. *Antibiotics*. 2021;10(8):1-13.
- [28] Cumpstey AF, Oldman AH, Smith AF, Martin D, Grocott MPW. Oxygen targets in the intensive care unit during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(9).