

Innocuité et efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la Covid 19 : expérience de l'hôpital El Biar

Safety and efficacy of hydroxychloroquine in the treatment of Covid 19 : experience of the El Biar hospital

A. Mammeri, M. Ammi, M. Aouadi, I. Khedairia, W. Djafour, A. Bouriah, N. AitSaid, A. Tebaibia

Service de médecine interne. EPH EL Biar Alger ; Faculté de médecine, Université Alger1
Email : amel.mammeri@yahoo.fr



RÉSUMÉ

INTRODUCTION

La Covid19, maladie émergente due au SARS COV2, a mis à rude épreuve le monde entier, entraînant des millions de cas infectés et des milliers de décès depuis février 2020. En Algérie, la situation semble moins alarmante avec 43 403 cas confirmés et 1 483 décès à la date du premier septembre 2020.

MATÉRIELS ET MÉTHODE

étude prospective sur deux mois (12 Avril – 10 Juin 2020) ayant inclus 156 patients sur des critères cliniques, radiologiques et/ou immunologiques.

RÉSULTATS

Notre série comprend 77 hommes et 79 femmes ; le sex-ratio est de 0.97 et l'âge moyen est de $48,97 \pm 14,350$ ans. A l'inclusion, 60,5% des patients avaient des signes généraux à type d'asthénie (54,5%), d'anorexie (26,9%) ou de fièvre (19,9%). La moitié des patients avaient une toux sèche (52,6%) et le tiers un syndrome inflammatoire biologique (32%). La TDM thoracique a objectivé des lésions minimales à modérées dans 85,9% des cas, et sévères dans seulement 2,5% des cas. Nous avons noté la présence d'un diabète dans 25,6% des cas, une HTA dans 23,7%, une obésité dans 21%, de l'asthme bronchique dans 3,1% des cas et un cancer dans 1,9% des cas.

Le test sérologique rapide était positif chez seulement 29% des 76 patients testés tandis que la PCR était positive chez 35 patients parmi 55 testés.

La moitié des patients étaient hospitalisés pendant une durée moyenne de 10 jours tandis que les autres étaient pris en charge en ambulatoire avec un suivi tous les deux jours jusqu'à la fin du traitement. Tous ont été traités par l'association hydroxychloroquine, azithromycine et héparinothérapie préventive, avec une évolution favorable ; le recours à une autre antibiothérapie ou une corticothérapie était rare (3,8% et 1,3% respectivement).

Un seul décès a été enregistré.

CONCLUSION

Dans le contexte pandémique actuel, notre étude a montré que la situation était peu inquiétante dans notre population durant les premiers mois de l'épidémie. La surveillance de très près des nouveaux cas infectés et l'analyse de leur profil clinique durant les mois qui suivent font l'objet d'un travail en cours.

MOTS CLÉS : Covid19, épidémie, hydroxychloroquine

ABSTRACT

INTRODUCTION

Since February 2020, the Covid19 pandemic has been the cause of millions of infected cases and thousands of deaths. In Algeria, the situation seems less alarming with 43,403 confirmed cases and 1,483 deaths as of September 1, 2020.

METHOD

Our study is prospective over two months (April 12 - June 10, 2020). it included 156 patients based on clinical, radiological and / or immunological criteria.

RESULTS

Our patients (77 men and 79 women) had a sex ratio of 0.97 and a mean age of 48.97 ± 14.350 years.

clinical symptoms were dominated by asthenia (54.5%), dry cough (52.6%), anorexia (26.9%) and fever (19.9%). A biological inflammatory syndrome was present in 32% of cases. Thoracic CT showed minimal to moderate lesions in 85.9% of cases, and severe in only 2.5% of cases. We noted diabetes in 25.6% of cases, hypertension in 23.7%, obesity in 21%, bronchial asthma in 3.1% and cancer in 1.9% of cases. The rapid serological test was positive in only 29% of the 76 patients tested while the PCR was positive in 35 of the 55 patients tested. Half of the patients were hospitalized for an average of 10 days while the others were managed on an outpatient basis with follow-up every 2 days until the end of treatment. All were treated with the combination hydroxychloroquine, azithromycin and heparin at a preventive dose, with a favorable outcome. the use of another antibiotic or corticosteroid therapy was rare (3.8% and 1.3% respectively). Only one death was recorded.

CONCLUSION

Our study showed that the situation was not very worrying in our population during the first two months of the epidemic. The very close surveillance of new infected cases and the analysis of their clinical profile during the following months are the subject of work in progress.

KEYWORDS: Covid19, epidemic, hydroxychloroquine

I. INTRODUCTION

En décembre 2019, les premiers cas d'une pneumonie inexpliquée ont été signalés à Wuhan, en Chine, causés par un nouveau coronavirus ^(1,2). Ce virus causal a été temporairement nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS COV2). La maladie causée par ce virus, nommée plus tard COVID-19 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) ⁽³⁾ s'est rapidement propagée en Chine et dans le monde entier occasionnant à la date du premier septembre 2020 près d'un million de décès et plus de 25 millions de cas contaminés ⁽⁴⁾.

La propagation de cette pathologie a touché l'Algérie en février 2020, occasionnant, six mois plus tard, plus de 43 000 cas confirmés et 1 400 décès ⁽⁵⁾. Les données sur le profil clinique et évolutif des patients algériens sont très peu connues. L'objectif de la présente étude était d'élaborer le profil clinique, biologique et radiologique de nos patients atteints de Covid-19 durant les premiers mois de l'épidémie.

II. PATIENTS ET MÉTHODE

POPULATION D'ÉTUDE

Notre étude est descriptive de type prospectif, monocentrique, réalisée à l'hôpital universitaire d'El Biar dans la capitale Alger. Nous avons inclus sur une période de deux mois (11 Avril-10 Juin 2020) 156 patients des deux sexes. Les symptômes cliniques et les antécédents des patients ont été recensés, de même pour les données de l'examen physique et des examens complémentaires.

CRITÈRES D'INCLUSION

Seuls les patients adultes ayant un diagnostic positif de Covid-19 confirmé par une sérologie (IgM, IgG) et/ou par une RT-PCR (Reverse transcription polymérase chain reaction) et/ou des signes radiologiques à la TDM thoracique compatibles avec l'infection étaient inclus dans l'étude. Nous n'avons pas pris en charge les enfants et les femmes enceintes.

DONNÉES CLINIQUES

Les différents symptômes cliniques (asthénie, dyspnée, toux, douleurs thoraciques, troubles digestifs...) et comorbidités existantes (diabète, hypertension artérielle, obésité, maladies respiratoires et cancer) ont été recueillis par un questionnaire préétabli. L'indice de masse corporelle (IMC) a été mesuré selon la formule IMC= poids (kg)/ taille² (cm) et l'interprétation des résultats s'est faite selon l'IDF⁽⁶⁾ : entre 20 et 25 kg/m2 (IMC normal), entre 25 et 30 kg/m2 (surcharge pondérale) et supérieur ou égal à 30 kg/m2 (obésité). La classification des chiffres tensionnels s'est faite selon l'ESC 2018⁽⁷⁾. Ont été mesurés aussi la température, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène en air ambiant. Au terme de l'examen physique, un électrocardiogramme (ECG) est pratiqué chez tous les patients puis contrôlé tous les deux jours jusqu'au dixième jour pour détecter un éventuel allongement de l'espace Q-T, complication prévisible du traitement par l'hydroxychloroquine⁽⁸⁾.

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

Un bilan sanguin était systématiquement demandé à l'inclusion comportant une numération formule sanguine (NFS), une CRP (mg/L), une vitesse de sédimentation (VS), une créatinémie, un bilan hépatique (transaminases et phosphatases alcalines), un ionogramme sanguin, complété parfois par un taux des LDH et un taux des D-dimères si disponibilité des réactifs. Les analyses étaient réalisées selon les méthodes habituelles du service de biologie de notre hôpital. Le test sérologique rapide de l'infection Covid-19 avait pour objectif la détection qualitative des IgM et/ou IgG dans le sang en 15 à 20 minutes (prélèvement de gouttes de sang au doigt) tandis que les écouvillons naso-pharyngés avaient permis le diagnostic moléculaire par la mise en évidence du matériel génomique du SARS-CoV2 par la RT-PCR en temps réel⁽⁹⁾, au niveau de l'institut pasteur d'Alger.

DONNÉES TOMODENSITOMÉTRIQUES (TDM)

Le diagnostic positif de l'infection Covid était retenu à la TDM thoracique, sans produit de contraste, sur des signes compatibles avec la pneumonie Covid-19⁽¹⁰⁾: opacités en verre dépoli multifocales périphériques, condensation parenchymateuse ou aspect en mosaïque. En fonction de l'extension des lésions pulmonaires, les atteintes radiologiques ont été classées en minime (atteinte < 10%), légère (atteinte de 10-25%), modérée (atteinte de 25-50%) et sévère (atteinte de 50-70%).

ANALYSE STATISTIQUE

Le traitement primaire des données a impliqué la saisie de toutes les fiches-patients dans un fichier propre et apuré tandis que le traitement secondaire des données a permis de produire des fichiers d'analyse et de créer les tableaux requis pour l'analyse, selon les objectifs de l'étude. Les données quantitatives étaient exprimées par leurs moyennes ± écart-types alors que les données qualitatives étaient exprimées par leur fréquences (%). Toutes les analyses ont été réalisées avec un risque d'erreur α =5% ou un intervalle de confiance (IC) de 95% en utilisant le logiciel SPSS 21.0.

III. RESULTATS

Au total 156 patients ont été inclus ayant un sex-ratio de 0,97 et un âge moyen de 48,97±14,350 ans, sans différence significative entre les deux sexes (F:48,89±14,336ans, H:48,97±14,358ans, p=0,94). Les deux tiers des patients étaient âgés entre 30 et 60 ans alors que seulement 25% des patients dépassaient 60 ans (Tableau 1). La symptomatologie clinique était dominée par la présence de signes respiratoires faits essentiellement de toux sèche (52,6%) et de signes généraux (60,5%) à type d'asthénie (54,5%), d'anorexie (26,9%) ou de fièvre (19,9%). Des manifestations digestives étaient notées chez 85 patients (54,5%) alors que l'anosmie et l'agueusie étaient notées dans 27,5% et 30,1% des cas respectivement. L'ensemble des symptômes cliniques est résumé dans le tableau 2. Nous avons retrouvé la notion de contact avec une personne infectée dans 39,74% des cas tandis que les mesures de prévention n'avaient pas été respectées dans 69,23% des cas. Plus de la moitié des patients présentaient au moins une co-morbidité à type de maladie cardiométabolique ou de cancer (Tableau 3). Les anomalies biologiques étaient dominées par une VS accélérée (32%), une CRP élevée (37,17%), une leucopénie (10,9%), une lymphopénie (46,15%) et une thrombopénie (10,9%).

Une hypokaliémie était présente chez 22,4% des patients et une cytolysé hépatique minime chez 18,6% des patients avant toute thérapeutique. Le test sérologique rapide fait chez 76 patients était positif dans 22 cas et la PCR, testée chez 55 patients, était positive dans 35 cas. La TDM thoracique a confirmé le diagnostic de pneumonie Covid chez 138 patients (88,4%) en objectivant des lésions minimales à modérées chez 134 patients et sévères chez 04 patients. Dans les autres cas, le diagnostic de l'infection était retenu grâce au critère sérologique.

L'intervalle QT sur l'ECG était en moyenne de 398,03±23,635 ms à l'inclusion; il n'était élevé (>450ms) que chez deux patients justifiant la non-prescription de l'hydroxychloroquine. Aucun allongement du QT n'a été constaté avec l'association hydroxychloroquine et azithromycine, sa valeur moyenne était de 400,94±23,416 ms à J3 et de 403,86±21,690 ms à J7, sans différence significative.

Deux patients ont développé une forme clinique sévère justifiant une oxygénothérapie, la prescription d'une corticothérapie (80mg de méthylprédnisolone) et d'une hypo coagulation (Enoxaparine en double injection). Une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime 4g/j) était prescrite chez quatre patients supplémentaires pour raison de surinfection bactérienne. Grace à ce protocole thérapeutique, l'évolution clinique a été favorable chez la quasi-totalité des patients, nous n'avons enregistré que le décès d'un patient âgé de 75ans, diabétique, hypertendu et coronarien, qui a aggravé son atteinte respiratoire le septième jour de son traitement.

	FEMME		HOMME		TOTAL	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
< 20 ans	1	1,3	2	2,6	3	1,9
20-29 ans	6	7,6	4	5,2	10	6,4
30-39 ans	13	16,5	15	19,5	28	17,9
40-49 ans	25	31,6	23	29,9	48	30,8
50-59 ans	16	20,3	11	14,28	27	17,3
60-69 ans	13	16,4	15	19,5	28	17,9
≥70 ans	5	6,3	7	9,0	12	7,7
TOTAL	79	100,0	77	100,0	156	100,0

Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge

SYMPTÔMES	EFFECTIF	%
ASTHÉNIE	85	54,5
TOUX	82	52,5
CÉPHALÉES	57	36,5
AGUEUSIE	47	30,1
MYALGIES	44	28,2
ANOSMIE	43	27,5
ANOREXIE	42	26,9
IRRITATION DE LA GORGE	38	24,4
FIÈVRE	31	19,8
DIARRHÉE	24	15,4
DOULEURS THORACIQUES	21	13,5
NAUSÉE	21	13,5
DOULEURS ABDOMINALES	13	8,3
DYSPNÉE	12	7,7
VOMISSEMENTS	08	5,1
DYSPHAGIE	03	1,9

Profil des patients	
Poids (Kg)	79,47±16
IMC (Kg/m2)	27,84±4,27
PAS (mmHg)	117,88±15,191
PAD (mmHg)	75,62±10,25
FC (b/mn)	85±12,064
FR (c/mn)	22,35±7,49
SaO2 (%)	96,29±8,866

Tableau 2 : Prévalence des symptômes cliniques par ordre de fréquence

IMC : indice de masse corporelle
PAD : pression artérielle diastolique
FR : fréquence respiratoire

PAS:pression artériellessystolique
FC :fréquence cardiaque
SaO2 : saturation artérielle en oxygène

	EFFECTIF	%
diabète	40	25,6
HTA	37	23,7
asthme	5	3,2
cancer	3	1,9
Arythmie cardiaque	2	1,3
Cardiopathie ischémique	1	0,6

Tableau 3 : Prévalence des co-morbidités par ordre de fréquence

PARAMÈTRE	VALEURS MOYENNES
Hémoglobine (g/dl)	12,84±1,485
Leucocytes (103 /mm3)	6174,92±2384,65
lymphocytes (103 /mm3)	1227,3±663,655
plaquettes (103 /mm3)	235186,29±85272,318
natrémie (mmol/l)	137,9±12,657
kaliémie (mmol/l)	3,79±0,589
VS (mm) (1ere h)	45,83±29,480
CRP (mg/l)	19,29±24,515
LDH (u/l)	325,88±166,485
D-dimères	0,416±0,449
ASAT (u/l)	27,23±17,723
ALAT (u/)	24,23±26,434

PROFIL DES PATIENTS	
Leucopénie (N %)	17 (10,9)
Lymphopénie (N %)	72 (46,1)
Thrombopénie (N %)	17 (10,9)
Hypokaliémie (N %)	35 (22,4)
VS augmentée (N %)	50 (32)
CRP augmentée (N %)	105 (67)
Cytolyse hépatique (N %)	29 (18,6)

Tableau 4 : résumé des valeurs des anomalies biologiques

VS: vitesse de sédimentation.
LDH: lactico-deshydrogénase.
ALAT: alanine amino-transférase.

CRP: C-réactive protéine.
ASAT: aspartate amino-transférase.

LÉSIONS	EFFECTIF	%
Pas de lésions	10	6,4
Minimes <10%	70	44,9
Légères 10-25%	44	28,2
Modérées 25-50%	20	12,8
Sévères 50- 70%	04	2,6
TDM non faite	08	5,1
Total	156	100

Tableau 5 : Anomalies radiologiques à la TDM thoracique

IV. DISCUSSION

Le diagnostic de la covid19 repose essentiellement sur la notion de contact avec un cas suspect ou confirmé de cette infection et la présence de signes cliniques et radiologiques évocateurs ; il sera confirmé par les résultats des prélèvements virologiques ^(12,13). Dans la littérature, la covid19 semble être une pathologie complexe qui passe d'abord par une phase virale courte puis une phase inflammatoire d'hyper activation immune caractérisée par une diminution de la virémie, un orage cytokinique et des dommages tissulaires, le tout grevé de risque de complications thromboemboliques et de surinfection bactérienne ^(14,15).

De nombreuses publications ont rapporté les caractéristiques cliniques, radiologiques et les données virologiques des patients atteints de COVID-19, mais la compréhension de tous ces phénomènes reste incomplète. En effet, les profils cliniques peuvent être très variables allant d'une infection asymptomatique à une détresse respiratoire ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La fièvre, la toux, l'asthénie, les myalgies, la dyspnée, les céphalées, les odynophagies et les signes gastro- intestinaux apparaissent comme les principaux signes cliniques de l'infection, mais la sémiologie peut être plus riche, et différente d'une population à une autre ^(19,20).

Notre série a décrit des patients infectés durant les deux premiers mois de l'épidémie à Alger, leur symptomatologie était dominée par des signes généraux, une toux et une atteinte ORL ; les signes digestifs étaient peu fréquents et la dyspnée plus rare. L'âge moyen de nos patients était plus jeune que celui rapporté par les auteurs tunisiens ⁽²¹⁾ et chinois ⁽¹⁷⁾.

Seuls 43% parmi eux dépassaient 50 ans contre 75% en Tunisie ⁽²¹⁾ et 75% en Chine ⁽²²⁾. Autant d'hommes que de femmes ont été enregistrés dans notre série contrairement à plusieurs autres publications ou la prédominance masculine était nette ^(20,23-25) probablement en rapport avec une prévalence plus élevée des facteurs de risque cardiovasculaires chez l'homme.

En effet, les comorbidités cardio-métaboliques, comme l'hypertension, le diabète et les maladies cardiovasculaires ont touché près de la moitié des patients dans différentes séries publiées ^(16,26) et certains auteurs ont même rapporté que la mortalité était élevée parmi ces patients ⁽²⁷⁾.

Dans notre série, cette prévalence se situait aux alentours de 56%, ne constituant en aucun cas un facteur de mauvais pronostic vu notre faible taux de mortalité. Par ailleurs, la fréquence des pathologies cancéreuses notées chez nos patients (1,9%) se situait au delà de celles rapportées dans les études chinoises (0,5% ⁽²³⁾ et 0,9% ⁽²⁴⁾, mais n'entraînant aucun décès.

L'anomalie biologique la plus fréquente dans les études semble être la lymphopénie ^(17, 28,29), cette dernière a concerné près de la moitié de nos patients ; de même pour le syndrome inflammatoire (plus du tiers de nos patients). Une cytolysé hépatique est constatée chez la moitié des patients dans ces mêmes études, ele n'a concerné que 18% de nos patients.

Le diagnostic positif de l'infection Covid dans la présente étude s'est fait essentiellement grâce à la tomodensitométrie (TDM) thoracique (95% des cas), en objectivant des opacités en verre dépoli et des condensations parenchymateuses ^(10,30).

L'extension des lésions a permis de classer la majorité des patients dans la catégorie formes minimes à modérée (86%), ce qui rejoint le chiffre retrouvé par nos collègues de l'hôpital de Rouïba à l'Est d'Alger (88%) ⁽³¹⁾. Les performances de la TDM sont très variables en fonction des séries avec une sensibilité qui avoisine 90 % une spécificité moyenne inférieure à 50% ⁽³²⁻³⁴⁾. Toutefois, une TDM normale n'exclut pas une infection de type COVID-19, notamment dans les premiers jours de la maladie ⁽³²⁾, ce qui était le cas chez 6% de nos patients.

La RT-PCR, considérée comme l'élément clé dans le diagnostic de la Covid 19 ^(36,37), n'a été pratiquée que chez 55 patients en raison de sa non disponibilité durant les premiers mois de l'épidémie. Elle a été positive dans 63,6% des cas.

L'évolution sous traitement a été favorable chez 99,4% des patients (un seul décès) avec une bonne tolérance de l'association hydroxychloroquine + azithromycine. Ce caractère d'efficacité et d'innocuité a été rapporté dans plusieurs publications et le traitement, ainsi, recommandé par plusieurs institutions^(21,31, 38-40). Cependant, son utilité reste contestée par l'OMS ainsi que par certaines études et méta-analyses^(41,42) suggérant que ce traitement n'est pas efficace contre la Covid-19 et qu'il a été associé à une augmentation de la mortalité, probablement en raison des effets délétères cardiaques de chaque molécule, potentialisés par leur combinaison. Dans notre série, la surveillance régulière des patients traités par l'association hydroxychloroquine + azithromycine, clinique et électrique (ECG tous les deux jours jusqu'à la fin du traitement) a permis de constater l'innocuité de ces médicaments. Rappelons enfin que l'essai clinique européen DisCoVeRY et l'essai clinique de l'OMS Solidarité internationale ont déjà interrompu les bras de traitement utilisant l'hydroxychloroquine.

Une limitation de cette étude est le nombre important de données manquantes quant au diagnostic virologique (début de l'épidémie en Algérie, situation d'urgence, plateau technique non encore prêt). Notre étude étant observationnelle, de courte durée (deux mois) n'ayant inclus que des formes bénignes de la maladie dans la majorité des cas, rend difficile la comparaison de nos données avec celles des études chinoises et européennes. La constatation d'une évolution quasi-favorable chez nos patients doit être interprétée avec prudence.

V. CONCLUSION

Dans cette série monocentrique de 156 patients pris en charge pendant les deux premiers mois de l'épidémie Covid à Alger, les formes cliniques étaient bénignes chez la majorité des patients et la mortalité minime malgré la fréquence des comorbidités cardio-métaboliques. Cette situation peu alarmante, comparée à celle des autres pays, est probablement expliquée par les mesures drastiques précoces instaurées par les autorités Algériennes, à savoir une distanciation sociale imposée par la fermeture des frontières, la fermeture des écoles, l'interdiction des prières collectives, et de toutes les réunions sociales, culturelles et sportives.

VI. RÉFÉRENCES

1. Wuhan Municipal Health Commission. Report of Clustering Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan City. 2019. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed December 31, 2019
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33
3. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020;395(10228):949-50
4. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Téléchargeable à partir: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> (dernière visite le 03 septembre 2020)
5. Carte épidémiologique. <https://web.archive.org/web/20200318221246/http://covid19.sante.gov.dz/carte/> (in Arabic). Archived from the original (<http://covid19.sante.gov.dz/carte/>) on 18 March 2020. Retrieved 25 June 2020.
6. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_synndrome
7. B.Williams, G. Mancia, W.Spiering et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2018, 36:1953-2041
8. Borsini F et al. In vitro cardiovascular effects of dihydroartemisin-piperazine combination compared with other antimalarials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun;56(6):3261-70. doi: 10.1128/AAC.05688-11. Epub 2012 Mar 5.
9. Yan-Rong G, Qing-Dong C, Zhong-Si H et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*. (2020) 7:11
10. A.Mahsouli, M. Grillo, N. Amini et al. imagerie thoracique du COVID-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 360-367
11. Plan de préparation et de riposte à la menace de l'infection coronavirus covid -19. <http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/coronavirus/Plan-de-preparation.pdf>
12. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020. Epub 2020/05/07. doi: 10.1001/jama.2020.8259.
13. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-34.
14. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395(10235):1517-20.
15. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med* 2020;0.
16. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2001316>. [published online ahead of print January 29, 2020].
17. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. [published online ahead of print February 7, 2020].

18. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507- 513
19. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groot e TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel Coronavirus infection (COVID-19) in humans: A scoping review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(4). Epub 2020/04/03. doi: 10.3390/jcm9040941.
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
21. Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D, et al. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med*. 2020;98(4):261-5
22. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020. Epub 2020/02/23. doi: 10.1111/all.14238
23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. Epub 2020/03/14. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
24. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20
25. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81
26. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223): 514- 523
27. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID- 19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>. [published online ahead of print February 24, 2020]
28. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507- 513.
29. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223): 497- 506
30. Placais L, Richier Q. COVID-19: clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic. *Rev Med Interne*. 2020;41(5):308-18;
31. A.Ketfi, O.Chabati, S.Chemali et al. Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour Covid-19: données préliminaires. *PAMJ vol 35 (2) :77.15 Jun2020/10.11604/pamj.supp.2020.35.2.23807*.
32. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26 : 200642. doi: 10.1148/radiol.20200642.
33. Caruso D, Zerunian M, Polici M et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020 Apr 3:201237. doi: 10.1148/radiol.202001237. Epub ahead of print. PMID: 32243238.
34. Simpson S, Kay FU, Abbata S et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging*. 2020 Apr 28. doi: 10.1097/RTI.0000000000000524. Epub ahead of print. PMID: 32324653
35. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Feb 20:200463. doi: 10.1148/radiol.20200463. Epub ahead of print. PMID: 32077789
36. Binnicker MJ. Emergence of a novel coronavirus disease (COVID- 19) and the importance of diagnostic testing: why partnership between clinical laboratories, public health agencies, and industry is essential to control the outbreak. *Clin Chem*. 2020. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa071>. [published online ahead of print March 12, 2020].
37. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3): 2000045
38. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949.
39. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*. 2020;14(1):72- 3.
40. Audio transcript of the news briefing held by the State Council of China on February 17, 2020. The National Health Commission of the People's Republic of China. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkdt/202002/f12a62d10c2a48c6895cedf2fae6e1f.shtml> (accessed February 18, 2020) (in Chinese).
41. Mehra M, Desai S, Ruschitzka F, Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
42. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y : Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>