



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 083

**CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS COVID-19 ADMIS EN  
SERVICES DE RÉANIMATION À L'HÔPITAL IBN SINA DE  
RABAT : ETUDE DESCRIPTIVE À PROPOS DE 230 CAS.**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021*

**PAR :**

**Monsieur BAY BAY Yassine**

*Né le 28 Mai 1995 à Ribat El Kheir*

*Pharmacien Interne du CHU Ibn Sina*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Sars-CoV-2 ; Caractéristiques épidémiologiques ; Réanimation ;  
Hydroxychloroquine.

**Membres du Jury :**

**Monsieur Khalid ABIDI**

Professeur de Réanimation Médicale

**Madame Mina AIT EL CADI**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Yasser Bouslimane**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Jaouad EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Madame Yasmina TADLAOUI**

Professeur de Pharmacie Clinique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

**Juge**



**سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا**

**إنك أنت العليم الحكيم**



**سورة البقرة: الآية: 31**



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003: Professeur Abdelmadjid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen :**

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général**

Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

## 1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la EMPR](#)  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

#### des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

#### Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

#### de la EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale

Enseignant militaire

Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale

Enseignant militaire

Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

**Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

**Rabat**

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said

**(Cheikh Khalifa)**

Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

**Acad. Est.**

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida

Enseignant militaire

Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie

Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir\*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*

Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. AL Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie

Enseignant militaire

Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

**Ibn Sina Marr.**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie – Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie

Enseignant militaire

Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha\*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Enseignant militaire

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI  
Mohamed Ali

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
  
Anatomie Pathologique  
  
Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
  
Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation

Enseignant militaire

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI NIZARE  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss\*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale\*

Radiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEADI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENZAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

**PROFESSEURS AGREGES :**

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

**JUN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Génécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R. L

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

Enseignant militaire

### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIENE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Enseignant militaire

Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

## 2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021  
 KHALED Abdellah  
 Chef du Service des Ressources Humaines  
 FMPR

Enseignant militaire



# Dédicaces



## À mes chers parents

Source inépuisable d'amour, de tendresse et de bonheur. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude, mon amour éternel, mon affection, mon estime et mon profond respect. Je ne saurais jamais vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait pour moi et pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être.

Que ce modeste travail traduit mon affection et ma profonde  
gratitude

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et  
longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Je vous aime.

À mon cher frère Badr et adorable sœur Hiba

Les mots ne suffisent absolument pas pour exprimer l'attachement, l'amour que je porte pour vous. Je vous souhaite du bonheur, de la santé et de la réussite dans votre vie.

Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À tous les membres de ma grande famille

Je vous dédie ce travail en signe de remerciement, de respect, et de reconnaissance que je porte pour vous.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

## À mes amis

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passé ensemble, et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.

Je vous dédie ce travail en signe de remerciement, de respect, et de reconnaissance que je porte pour vous.

Je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

## À l'Association des Pharmaciens Internes et Résidents de Rabat

A mes collègues d'internat promotion 2018, mes anciens et mes jeunes j'ai partagé et je partage avec vous l'une des meilleures périodes de ma vie.

Je suis heureux de faire votre connaissance et je vous souhaite un avenir plein de joie et de réussite inchaallah.



# **Remerciements**



*À notre maître et Président de Thèse*

*Mr. Khalid ABIDI*

*Professeur de Réanimation Médicale,*

Pour le très grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger et de présider notre thèse. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie. Veuillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons

*À Notre maitre et rapporteur de thèse*

*Madame AIT'EL CADI Mina*

*Professeur de Toxicologie,*

Tout d'abord je tiens à vous remercier d'avoir accepté de  
diriger et veiller à la réalisation de ce travail.

Et par cette occasion, je tiens à vous remercier pour  
l'encadrement durant mon passage d'internat au sein de votre  
service.

J'espère avoir mérité votre confiance.

Veillez accepter Professeur l'expression de mes sentiments  
les plus respectueux et les plus reconnaissants.

*À notre maître et juge de thèse*

*Mr. Yasser BOUSLIMANE*

*Professeur de Toxicologie,*

Vous nous faites l'honneur d'accepter d'être dans le jury de notre thèse. Nous vous en sommes très reconnaissants.

Votre grand savoir et votre sagesse suscitent notre admiration.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profond respect et notre grande considération.

*À notre maître et juge de thèse*

*Mr. Jaouad EL HARTI*

*Professeur de Chimie Thérapeutique,*

Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse.

Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher Maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

*À notre maître et juge de thèse*

*Mme Yassmina TADLAOUI*

*Professeur de Pharmacie Clinique,*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse. Vos qualités professionnelles et la sympathie que vous témoignez à tous ceux qui vous sollicitent suscitent notre admiration. Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

À toute personne qui a contribué de près ou de  
loin à la réalisation de ce travail



# Liste des abréviations



<b>ADNc</b>	: Acide désoxyribonucléique complémentaire
<b>ALAT</b>	: Alanine aminotransférase
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ASAT</b>	: Aspartate aminotransférase
<b>ATP</b>	: Adenosine triphosphate
<b>BAL</b>	: Bronchoalveolar lavage
<b>BPCO</b>	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>CIVD</b>	: Coagulation intravasculaire disséminée
<b>Clcr</b>	: Clairance de la créatinine
<b>CORAD</b>	: COVID-19 Reporting and Data System
<b>COVID-19</b>	: COrona VIRUS Disease appeared in 2019
<b>Ct</b>	: Threshold cycle
<b>C3G</b>	: Céphalosporine de troisième génération
<b>FDA</b>	: Food and drug administration
<b>FDR</b>	: Facteurs de risques
<b>FiO2</b>	: Fraction inspirée en oxygène
<b>ECA2</b>	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
<b>ECG</b>	: électrocardiogramme
<b>ECMO</b>	: Extracorporeal membrane oxygenation
<b>ECR</b>	: Essai contrôlé randomisé
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>EPI</b>	: Equipements de protection individuelle

<b>FDR</b>	: Facteur de risque
<b>HCQ</b>	: Hydroxychloroquine
<b>HCSP</b>	: Haut conseil de la santé publique
<b>HFNO</b>	: High-flow nasal oxygen
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>HBPM</b>	: héparines de bas poids moléculaire
<b>HNF</b>	: Héparine non fractionnée
<b>IFN</b>	: Interféron
<b>Ig</b>	: Immunoglobulines
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IR</b>	: Insuffisance rénale
<b>IRC</b>	: Insuffisance rénale chronique
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle
<b>Kb</b>	: Kilobase
<b>LT</b>	: Lymphocyte T
<b>LTc</b>	: Lymphocyte T cytotoxique
<b>LTh</b>	: Lymphocyte T helper
<b>MERS-CoV</b>	: Middle East Respiratory Syndrome coronavirus
<b>nCoV-2019</b>	: nouveau coronavirus-2019
<b>nm</b>	: Nanomètre
<b>Nsp</b>	: Non structural proteins
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>ONHD</b>	: Oxygénothérapie nasale à haut débit

<b>ORF</b>	: Open reading frame
<b>PaO2</b>	: pression partielle en oxygène
<b>PCI</b>	: prévention et le contrôle des infections
<b>RBD</b>	: Receptor Binding Domain
<b>RdRp</b>	: RNA-dependent RNA polymerase
<b>RT-PCR</b>	: Reverse transcription polymerase chain reaction
<b>rRT-PCR</b>	: quantitative reverse transcription polymerase chain reaction
<b>SaO2</b>	: Saturation pulsée en oxygène
<b>SARS-CoV</b>	: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère coronavirus
<b>SDRA</b>	: syndrome de détresse respiratoire aigue
<b>SOFA</b>	: Sequential Organ Failure Assessment
<b>TCA</b>	: Le temps de céphaline activée
<b>TDM</b>	: tomodensitométrie
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>TNF</b>	: tumor necrosis factors
<b>USI</b>	: Unités de soins intensifs
<b>VI</b>	: Ventilation invasive
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine
<b>VNI</b>	: Ventilation non invasive
<b>3CL pro</b>	: 3-chymotrypsin-like protease



**LISTE DES  
ILLUSTRATIONS**



## Liste des figures

Figure 1 : Arbre familial des coronavirus .	5
Figure 2 : structure du coronavirus du syndrome respiratoire aiguë sévère 2.	6
Figure 3 : protéines structurales du SARS-CoV-2 et leurs rôles.	7
Figure 4 : Génome et protéines non structurales du SARS-CoV-2.	9
Figure 5 : Mécanisme d'entrée et cycle de réplication du Sars-cov-2.	11
Figure 6 : Écologie des coronavirus émergents	14
Figure 7 : durée et niveau de contagiosité du SARS-CoV-2.	17
Figure 8 : Voie d'inflammation induite par le virus.	21
Figure 9 : Modèle graphique de la PCR en temps réel où l'intensité de la fluorescence est exprimée en fonction du nombre de cycles.	30
Figure 10 : Résultat RT-PCR A :test positif B :test négatif (absence de fluorescence)	31
Figure 11 : Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon.	32
Figure 12 : Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection.	33
Figure 13 : Modèles typiques de COVID-19 à l'imagerie CT.	38
Figure 14 : Radiographie de thorax : pneumopathie alvéolo- interstitielle bilatérale prédominant aux bases chez un COVID-19 positif	40
Figure 15 : Mécanisme d'action du remdésivir.	55
Figure 16 : Synthèse de la vitamine D.	64
Figure 17 : Différentes approches vaccinales contre le SARS-CoV-2	74
Figure 18 : Principe du vaccin à vecteur viral	76
Figure 19 : Principe du vaccin a acides nucléaires	77
Figure 20 : Principe du vaccin viraux	80

Figure 21 : Evolution du nombre des patients admis en réanimation sur la période de 3 mois. ....	84
Figure 22 : Répartition des patients selon le sexe. ....	84
Figure 23 : Répartition selon les tranches d'âge. ....	85
Figure 24 : Répartition des patients selon les antécédents. ....	86
Figure 25 : Répartition des patients selon les symptômes. ....	87
Figure 26 : Répartition des patients selon le résultat de la RT-PCR. ....	88
Figure 27 : Répartition des patients selon le résultat de la TDM thoracique. ....	89
Figure 28 : Répartition des patients selon la durée de séjour en réanimation. ....	89
Figure 29 : Prise de l'association hydroxychloroquine-azithromycine. ....	90
Figure 30 : Les antibiotiques utilisés chez les patients Covid-19 en réanimation. ....	91
Figure 31 : La prise des anticoagulants, corticoïdes, vitamines C, D et le zinc. ....	92
Figure 32 : Mode de la prise en charge ventilatoire des patients admis en réanimation. ....	92
Figure 33 : Incidence du SDRA. ....	93
Figure 34 : Nature des prélèvements. ....	94
Figure 35 : Répartition des germes isolés. ....	94
Figure 36 : Taux de mortalité. ....	95
Figure 37 : Evolution des nouveaux cas de la Covid-19 au Maroc entre mars et 22 septembre 2020. ....	98
Figure 38 : les différents profils pharmacocinétiques des schémas posologiques de hydroxychloroquine ....	105
Figure 39 : Données pharmacocinétiques chez les patients gravement malades et simulation ....	106

## Liste des tableaux

Tableau I : Degré de suspicion d'une infection au COVID-19 : système CORADS .....	39
Tableau II: Anticoagulation chez les patients Covid-19 positifs .....	46
Tableau III: Cibles potentielles de traitement covid-19. ....	47
Tableau IV: Nombre de cultures positives selon la nature de prélèvement. ....	93
Tableau V: Répartition des décédés selon le sexe.....	95
Tableau VI: Répartition des patients selon l'âge. ....	96
Tableau VII: Répartition des décédés selon les antécédents.....	96
Tableau VIII: Distribution des cas de COVID-19 hospitalisés en service de réanimation en France sur une durée de 29 semaines .....	99



# **SOMMAIRE**



<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Partie théorique .....</b>	<b>4</b>
I. Caractères virologiques .....	5
1. Taxonomie .....	5
2. Caractéristique structurale .....	6
3. Protéines virales .....	7
4. Organisation du génome .....	9
5. Réplication du virus. ....	10
II. Epidémiologie .....	13
1. Origine et Réservoir .....	13
2. Mode de transmission .....	13
2.1. Transmission animal-homme .....	13
2.2. Transmission interhumaine.....	15
3. Temps d'incubation. ....	16
4. Contagiosité .....	16
5. Facteurs favorisants .....	17
III. Mécanismes physiopathologiques .....	18
1. Rôle paradoxal de l'ECA2 .....	18
2. Tempête des cytokines dans covid-19 .....	20
3. Atteinte d'organes .....	22
IV. Manifestations cliniques de la maladie. ....	24
1. Symptômes.....	24
2. Facteurs de gravité. ....	26
3. Complications systémiques.....	26
4. Diagnostique biologique .....	28
4.1. La réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse en temps réel (rRT-PCR) .....	28
4.1.1. Principe. ....	28
4.1.2. Technique de prélèvement .....	31
4.1.3. Quand prélever ? .....	33

4.1.4. Spécificité et sensibilité .....	33
4.2. Résultats des tests de laboratoire .....	35
4.3. Tests sérologiques.....	36
5. Diagnostic radiologique .....	37
5.1. Méthodes de diagnostic .....	37
5.1.1. Tomodensitométrie thoracique .....	37
5.1.2. Échographie pulmonaire .....	40
V. Traitement.....	41
1. Traitement non spécifique.....	41
1.1. Le traitement symptomatique de l'hyperthermie .....	41
1.2. L'antibiothérapie : .....	42
1.2.1. Antibiothérapie probabiliste chez le patient hospitalisé .....	42
1.2.2. Prise en charge des signes de surinfection .....	42
1.2.3. Antibiothérapie chez les patients COVID-19 en réanimation .....	43
1.3. Traitement anticoagulant : .....	43
1.3.1. Facteurs de risques (FDR) thrombotiques surajoutés à la Covid-19 .....	44
1.3.2. Les facteurs de risque thrombotiques qui paraissent déterminants lors d'un COVID-19.....	44
1.3.3. Niveaux de risque thromboembolique. ....	45
1.3.4. Surveillance l'hémostase des patients hospitalises avec covid-19 .....	45
1.3.5. Traitement anticoagulant chez les patients avec covid-19.....	45
2. Traitement spécifique curatif .....	47
2.1. Agents antiviraux.....	48
2.1.1. La chloroquine et l'hydroxychloroquine .....	48
2.1.1.1 Mécanisme d'action potentiel .....	48
2.1.1.2 Posologie .....	49
2.1.1.3 Contre-indication.....	49
2.1.1.4 Effets secondaires et précautions .....	50
2.1.2. L'azithromycine .....	51
2.1.2.1 Mécanisme d'action .....	51

2.1.2.2 Contre-indication.....	52
2.1.2.3 Effets indésirables .....	52
2.1.2.4 Précautions d'emploi .....	52
2.1.3. Lopinavir/ritonavir .....	53
2.1.3.1 Mécanisme d'action .....	53
2.1.3.2 Posologie .....	54
2.1.3.3 Contre-indication.....	54
2.1.3.4 Effets indésirables .....	54
2.1.3.5 Interactions médicamenteuses.....	54
2.1.4. Le remdesivir .....	54
2.1.4.1 Mécanisme d'action : .....	54
2.1.4.2 Posologie .....	56
2.1.4.3 Contre-indication.....	56
2.1.4.4 Effets indésirables .....	56
2.2. Les agents immunomodulateurs .....	57
2.2.1. Les corticoïdes .....	57
2.2.1.1 Mécanisme d'action : .....	57
2.2.1.2 Posologie .....	58
2.2.1.3 Contre-indication.....	58
2.2.1.4 Effets indésirables .....	59
2.2.2. Les anti-interleukines.....	59
2.2.2.1 Antagonistes des récepteurs de l'interleukine-6 : Le tocilizumab et le sarilumab :.....	60
2.2.2.2 Anakinra .....	60
2.2.3. L'interféron .....	61
2.3. Le plasma convalescent :.....	62
3. Supplémentation en vitamine C, vitamine D et le zinc.....	62
3.1. Vitamine C.....	62
3.2. Vitamine D .....	63
3.3. Le Zinc.....	65
4. Thérapie respiratoire : .....	67

VI. Prévention.....	68
1. Place de la prévention et stratégies .....	68
2. Mesures préventives au quotidien.....	69
3. La prévention et le contrôle des infections dans le cadre du Covid-19 .....	69
3.1. Définition.....	69
3.2. Les priorités en matière de PCI .....	70
4. Précautions basées sur la transmission : .....	70
5. Equipements de protection individuelle (EPI).....	71
VII. Vaccin .....	72
1. Place du vaccin dans le contrôle de la pandémie .....	72
2. Différentes approches vaccinales.....	73
2.1. Vaccin sous-unité protéique (Novavax) .....	74
2.2. Vaccin à vecteur viral (OxfordUni-AstraZeneca) .....	75
2.3. Vaccin d'acides nucléiques .....	76
2.3.1. Vaccin à ARN messager (Pfizer-BioNTech).....	78
2.3.2. Vaccins à ADN .....	78
2.4. Vaccins viraux .....	78
2.4.1. Vaccins viraux inactivés (Sinopharm).....	78
2.4.2. Vaccins viraux vivants atténués.....	79
<b>Partie pratique.....</b>	<b>81</b>
I. Matériels et méthodes.....	82
1. Type et période de l'étude.....	82
2. Critères d'inclusion .....	82
3. Critères d'exclusion .....	82
4. Recueil de données : .....	82
5. Molécules utilisées selon le protocole adopté.....	82
6. Analyse statistique .....	83
7. Considérations éthiques .....	83
8. Limites de l'étude .....	83
II. Résultats.....	84

1. Répartition des patients selon la période. ....	84
2. Répartition des patients selon le sexe. ....	84
3. Répartition des patients selon l'âge. ....	85
4. Répartition des patients selon les comorbidités. ....	86
5. Répartition des patients selon les symptômes.....	86
6. Diagnostic de la maladie.....	88
6.1. Résultats de la RT-PCR.....	88
6.2. Résultats de TDM.....	88
7. Durée de séjour en réanimation.....	89
8. Prise en charge thérapeutique.....	90
8.1. Hydroxychloroquine+Azithromycine.....	90
8.2. Antibiothérapie.....	90
8.3. Prise des anticoagulants, corticoïdes, vitamines C, D et le zinc.....	91
8.4. Prise en charge ventilatoire.....	92
9. SDRA.....	93
10. La surinfection :.....	93
11. Taux de mortalité.....	95
11.1. Répartition des décédés selon le sexe.....	95
11.2. Répartition des décédés selon l'âge.....	96
11.3. Répartition des décédés selon les antécédents.....	96
III. Discussion.....	97
1. Evolution de nombre des patients admis en réanimation pendant la période d'étude. .	97
2. Âge des patients.....	98
3. Sexe des patients.....	99
4. Signes cliniques.....	102
5. Diagnostic de la maladie Covid-19.....	102
6. Prise en charge.....	103
6.1. Prise en charge ventilatoire.....	104
6.2. Hydroxychloroquine en réanimation.....	104
6.3. Anticoagulation.....	107

6.4. Corticothérapie .....	109
6.5. Antibiothérapie .....	110
7. Taux de SDRA.....	110
8. Surinfection.....	111
9. Taux de mortalité .....	111
<b>Conclusion.....</b>	<b>113</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>116</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>120</b>
<b>Références .....</b>	<b>123</b>



# **Introduction**



D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les maladies virales ne cessent d'apparaître et représentent un problème majeur de santé publique. Dans les vingt dernières années, plusieurs épidémies virales ont été enregistrées, comme le coronavirus du syndrome respiratoire aigüe sévère (SARS-CoV) en 2002, la grippe H1N1 en 2009 et plus récemment le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) qui a été détecté pour la première fois en Arabie Saoudite en 2012 [1].

En décembre 2019, des cas de pneumonie d'origine inconnue ont été détectés à Wuhan en Chine, un nouveau Coronavirus 2019-nCoV a été isolé le 7 janvier 2020, ultérieurement appelé le syndrome respiratoire aigüe sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2) responsable d'une maladie officiellement intitulée COVID-19 (COrona VIRus Disease appeared in 2019) ...

Devant l'évolution rapide de la situation épidémiologique internationale du COVID-19, l'OMS l'a décrétée urgence de santé publique de portée internationale le 30 janvier 2020, puis pandémie le 12 mars 2020.

Le 02/03/2020, le Maroc a enregistré son premier cas confirmé de COVID-19 suite à un résultat positif au SARS-CoV-2, il s'agit d'un Homme âgé de 39 ans, qui a voyagé à BERGAMO, en Italie le 17/02/2020 puis il est rentré au Maroc le 27/02/2020 [1],[3].

Cette maladie est provoquée par le nouveau virus SARS-CoV-2, qui est différent de son type apparenté SARS-CoV. Il s'agit du septième coronavirus identifié ayant infecter les humains et est aussi le premier à avoir un potentiel pandémique dans les populations non immunisées au 21e siècle [4],[5].

Face à la situation alarmante provoquée par l'émergence de l'infection COVID-19 dans le monde, il est devenu urgent de développer une stratégie thérapeutique efficace, d'une part pour traiter les patients symptomatiques et d'autre part pour réduire la durée de portage du virus afin de réduire sa propagation dans la population. Dans le cadre de cette initiative, des médicaments ont été proposés comme traitements possibles pour le COVID-19, tels que l'hydroxychloroquine (HCQ), l'azithromycine, les agents antiviraux et ont été testés par différents groupes de chercheurs dans le monde entier pour leur potentiel contre les nouveaux coronavirus [3].

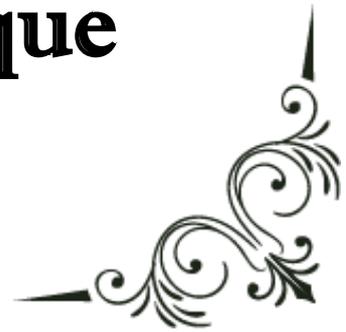
La pandémie COVID-19 a eu un grand impact sur la santé internationale et la prestation des soins de santé. La propagation rapide du virus, le nombre élevé de cas et la forte proportion

de patients nécessitant une assistance respiratoire ont imposé une demande sans précédent aux services des unités de soins intensifs (USI) dans le monde[5] et au Maroc aussi.

L'objectif de notre travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des patients covid admis en réanimation à l'hôpital Ibn Sina de rabat durant la période s'étalant du 01/08/2020 Au 31/10/2020.



# Partie théorique



# I. Caractères virologiques

## 1. Taxonomie

Les Coronavirus appartiennent à la sous-famille des coronavirinae de la famille des Coronaviridae de l'ordre des Nidovirales. Cette sous-famille comprend quatre genres: Alphacoronavirus , Betacoronavirus , Gammacoronavirus et Deltacoronavirus (Figure1) [6].

Les deux premiers ne peuvent infecter que les mammifères, les deux autres infectent principalement les oiseaux. Le SARS-CoV-2 est un Betacoronavirus qui peut infecter les animaux et les humains [7], [8].

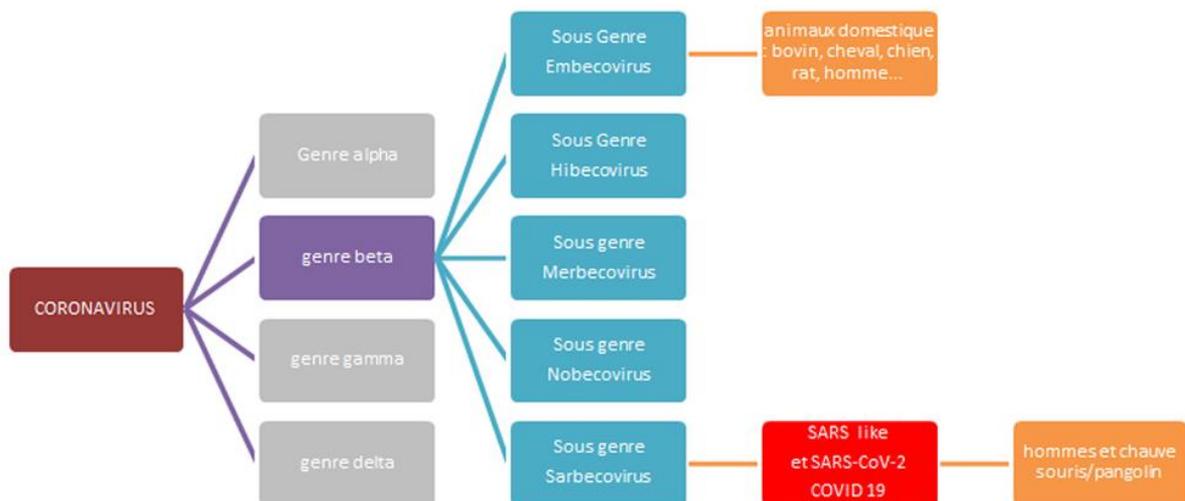


Figure 1 : Arbre familial des coronavirus [9].

Type:Virus

Ordre : Nidovirale

Famille : Coronaviridae

Sous famille : Coronavirinae

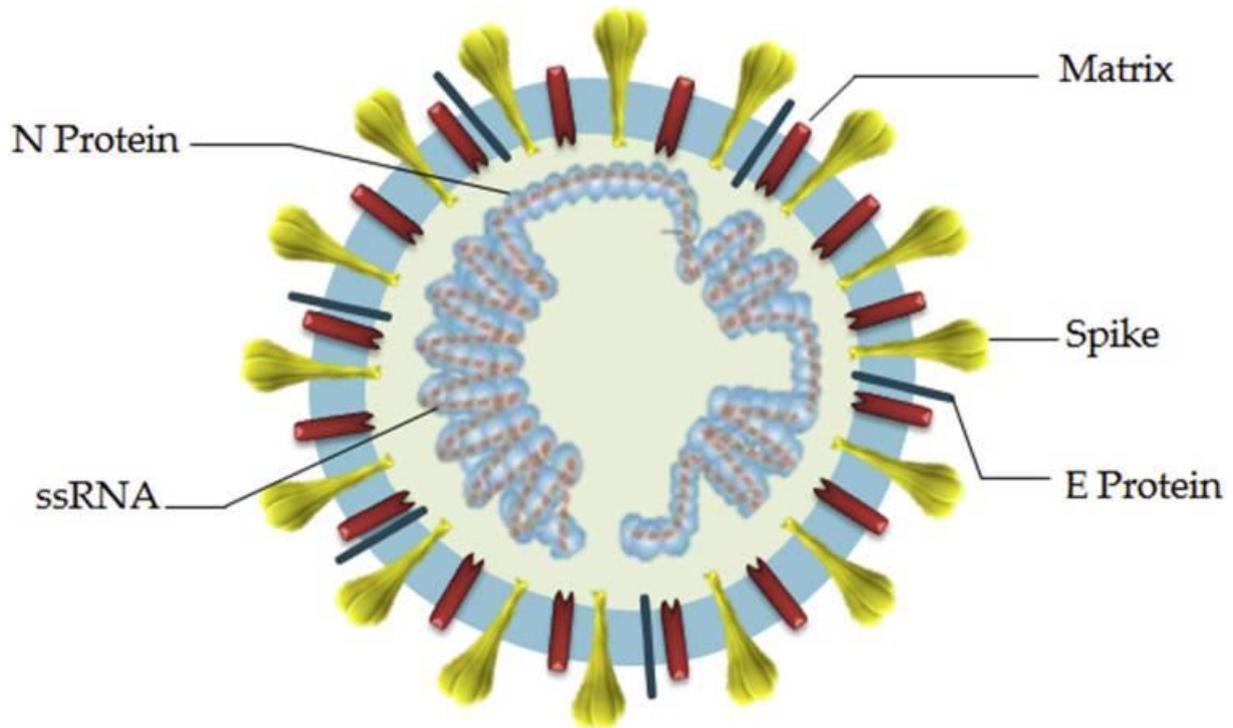
Genre : Betacoronavirus

Sous-genre : Sarbecovirus

Espèce : SARS-CoV-2

## 2. Caractéristique structurale

Le SARS-CoV-2 est un virus sphérique, enveloppé avec un diamètre de 60 à 220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur, une glycoprotéine Spike (S), une enveloppe, une membrane virale et une nucléocapside icosaédrique à symétrie cubique. Cette dernière contient la molécule de génome viral : l'ARN monocaténaire, non segmenté de sens positif (Figure 2) [8],[10].

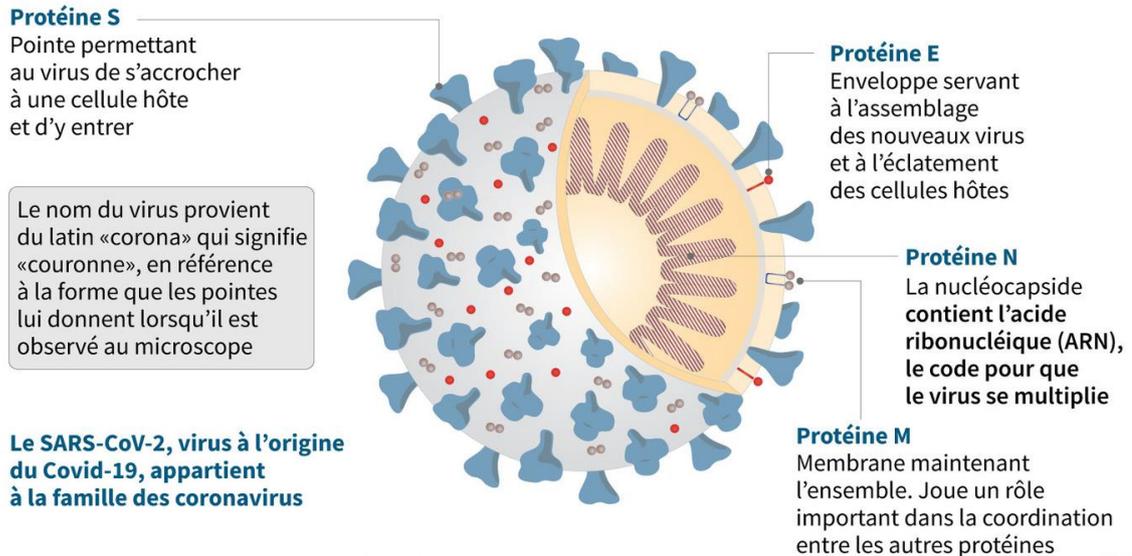


**Figure 2 : structure du coronavirus du syndrome respiratoire aiguë sévère 2 [10].**

Les coronavirus sont des virus enveloppés, avec une forme ronde ou elliptique, souvent pléomorphe, et une taille allant de 80 à 200 nanomètres (nm). Au microscope électronique, l'observation du virion permet de distinguer des projections d'environ 20 nm sur la surface, ces dernières sont constituées par la glycoprotéine de surface S ou Spike, qui est incorporée dans la membrane du virus et lui donne son aspect de couronne qui est à l'origine du terme coronavirus [1],[12].

### 3. Protéines virales

Structurellement, la particule virale SARS-CoV-2 est composée de quatre protéines structurelles principales, à savoir la glycoprotéine transmembranaire de pointe (S), la glycoprotéine d'enveloppe (E), la glycoprotéine membranaire (M) et la protéine de nucléocapside (N), mais aussi de plusieurs protéines accessoires (Figure 3).



**Figure 3 :protéines structurelles du SARS-CoV-2 et leurs rôles [12].**

Chaque protéine joue essentiellement un rôle dans la structure de la particule virale, mais elles sont également essentielles à l'assemblage du virion et à l'infection par le virus [8],[11], [12],[14].

#### ❖ Protéine S (spike)

La glycoprotéine S(Spike) est une protéine transmembranaire d'un poids moléculaire d'environ 150 kDa (1273 résidus d'acides aminés) organisée en trimères. Elle est localisée dans la partie externe du virus et forme des projections disposées en couronne, d'où le préfixe corona. Cette protéine facilite la liaison des virus aux cellules hôtes par attraction à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) exprimée dans les cellules des voies respiratoires inférieures. Elle est composée de deux sous unités. La sous-unité S1 est impliquée dans la fixation des virions à la membrane de la cellule hôte par interaction avec l'ECA2 humaine ce qui déclenche alors le processus d'infection tandis que la sous-unité S2 permet la fusion de l'enveloppe virale à la membrane cellulaire.

Cette protéine est un déterminant important de la spécificité de l'hôte du coronavirus. Elle est également la principale cible des anticorps neutralisants pendant l'infection et elle est au centre de la conception thérapeutique et vaccinale [8],[11],[14],[15].

La glycoprotéine Spike joue un rôle important dans la pathogenèse en se liant à la cellule hôte via son domaine de liaison au récepteur (RBD) [15].

La protéine S subit des changements conformationnels induits lors de son entrée dans les endosomes de la cellule hôte. La compréhension de ces changements conformationnels est essentielle pour le processus de développement du vaccin car des changements dynamiques dans la protéine cible pourraient affecter les réponses immunitaires [14].

#### ❖ **Protéine N**

La protéine N de la nucléocapside est une protéine hautement phosphorylée située dans la région du réticulum endoplasmique de Golgi qui est structurellement attachée au génome viral.

Comme la protéine N est liée à l'ARN viral, elle est donc engagée dans des processus concernant le génome viral, le cycle de réplication du virus et la réponse de la cellule hôte à l'infection virale [8],[11],[14],[15].

Elle joue un rôle essentiel dans le conditionnement de l'ARN viral dans la ribonucléocapside, en assurant la médiation de l'assemblage viral par interaction avec le génome du virus et la protéine M, qui sont utiles pour augmenter la transcription et la réplication de l'ARN viral. Ainsi, les protéines N sont considérées comme des cibles potentielles [16].

#### ❖ **Protéine M**

La protéine membranaire M est la protéine de structure la plus abondante, composée de 222 acides aminés et joue un rôle majeur dans la détermination de la forme de l'enveloppe virale. Elle est également reconnue comme l'organisateur central de l'assemblage des virus, car elle peut interagir avec toutes les autres grandes protéines structurales corona virales majeures. La liaison de la protéine M avec la protéine N contribue à la stabilisation de la nucléocapside et favorise l'achèvement de l'assemblage viral en stabilisant le complexe protéique ARN-N au sein du virion interne (l'encapsulation de l'ARN). [6], [10], [13], [14]

## ❖ Protéine E

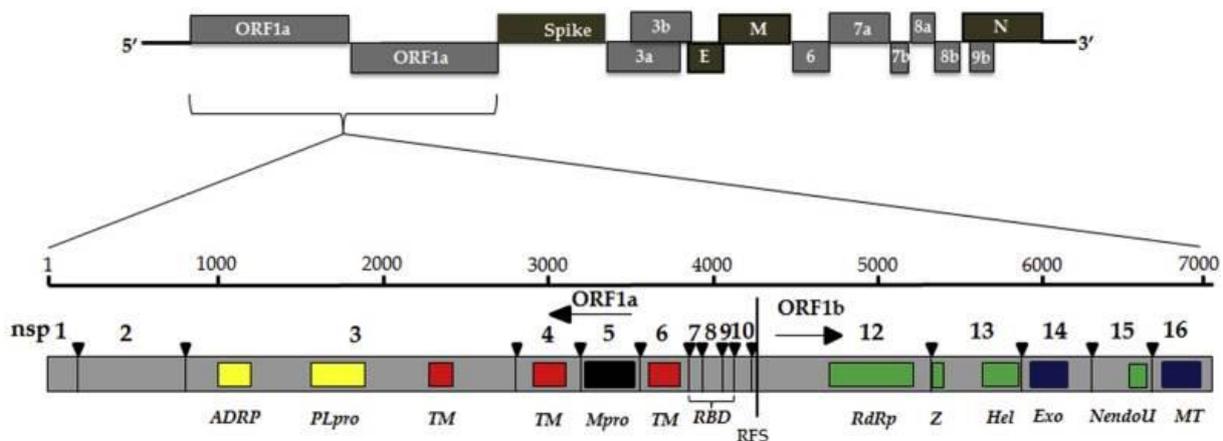
La quatrième protéine structurale d'enveloppe, c'est la plus petite protéine de la structure virale (75 acides aminés) mais aussi la plus mystérieuse car elle joue un rôle essentiel dans la morphogénèse et l'assemblage viraux et en cas de mutation sur la protéine E, la formation de particules virales est fortement altérée.

L'ensemble, M et E constituent l'enveloppe virale et leur interaction est suffisante pour la production et la libération des virions, ainsi que cette protéine est considérée comme une cible médicamenteuse potentielle [8],[11],[14],[15].

## 4. Organisation du génome

Le génome du SARS-CoV-2 est un ARN simple brin de sens positif, d'une taille d'environ 29,9 Kilobase (Kb) avec une structure 5'-cap et une queue 3'-poly-A [8],[12].

Ce génome est composé de 13 à 15 cadres ouverts de lecture (ORF), 12 sont fonctionnels contenant environ 30 000 nucléotides. Il contient 38% de la teneur en GC et 11 gènes codant pour les protéines, avec 12 protéines exprimées (Figure 4).



**Figure 4 : Génome et protéines non structurales du SARS-CoV-2 [17].**

La disposition génétique des ORF est très similaire à celle de SARS-CoV et au MERS-CoV. Ces ORF sont organisés en réplécase et protéase (1a – 1b) et en protéines majeures de structure S, E, M et N, qui suivent un ordre d'apparition typique de 5'-3' [18].

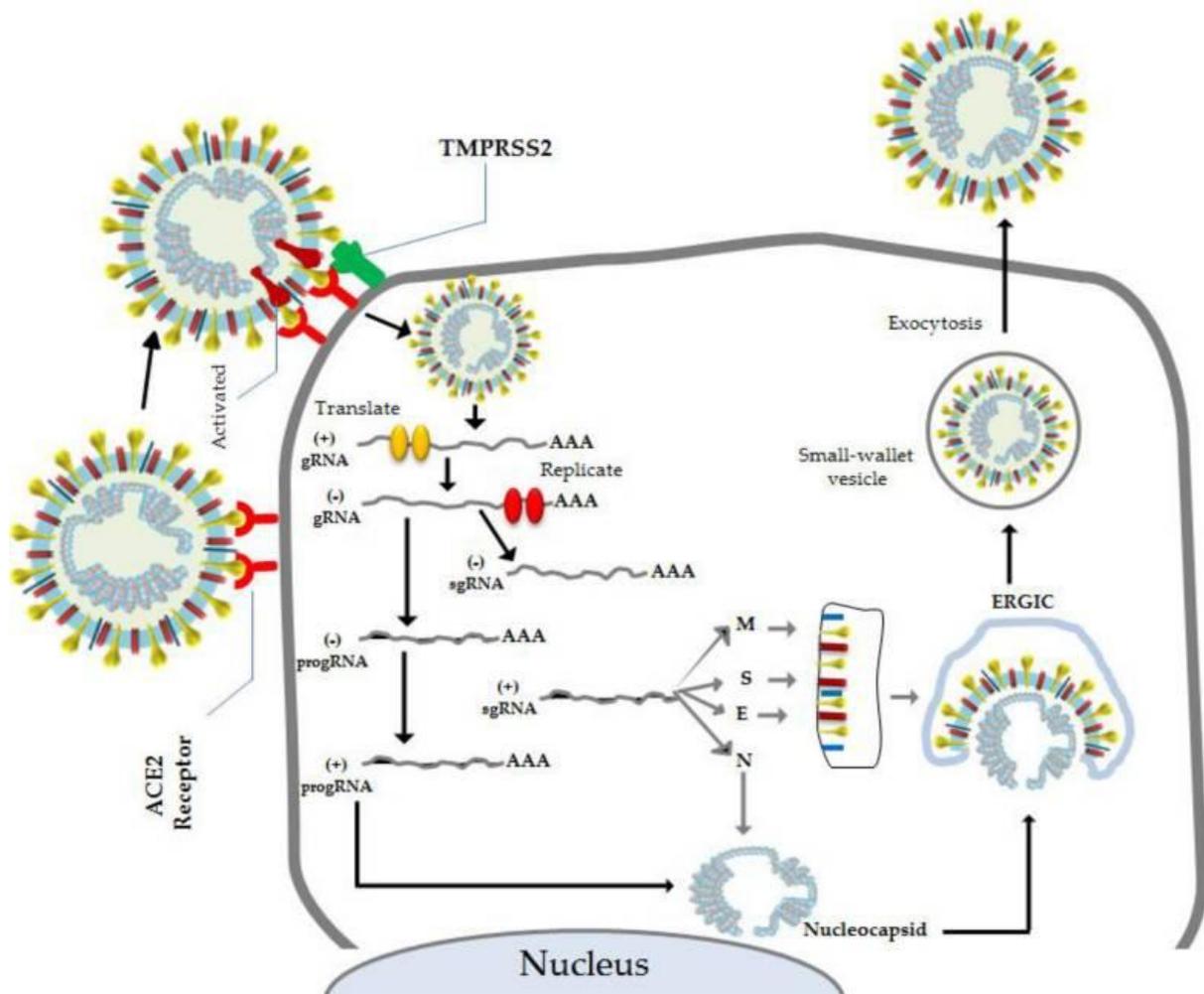
Les deux premiers tiers du génome soit environ 18 à 20 kb sont constitués de deux cadres de lecture ORF1a et ORF1b chevauchant et traduisant deux poly protéines pp1a et pp1b qui sont rapidement clivées en 16 protéines non structurales (nsp) nommées nsp1 à nsp16 formant le complexe de réplication/transcription dont nsp12 correspond à l'ARN polymérase ARN-dépendante chargée de la réplication du génome [20],[21].

Les ORF restants codent pour quatre protéines majeurs de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires [10],[12].

L'organisation génomique du SARS-CoV-2 partage presque 89% d'identité de séquence avec d'autres coronavirus surtout avec Sars-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S car l'analyse du génotype de différents patients atteints du covid-19 n'a montré que des modifications rares et spontanées du génome [10],[19],[20].

## **5. Réplication du virus.**

La réplication de SARS-CoV-2 dans la cellule comprend les étapes qui suivent : l'attachement, la pénétration et décapsidation puis la synthèse des macromolécules, acides nucléiques et protéines. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée (Figure 5). Ce cycle lytique se déroule dans les cellules respiratoires infectées par le virus [8].



**Figure 5 : Mécanisme d'entrée et cycle de réplication du Sars-cov-2 [22],[23].**

La fixation du virus à la cellule hôte est initiée par les interactions entre la protéine S et son récepteur. L'interaction protéine S/récepteur est le principal déterminant de l'infection d'une espèce hôte et contrôle également le tropisme des tissus viraux [19].

L'ECA2 a été identifiée comme un récepteur cellulaire fonctionnel du SARS-CoV2 et grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ECA2 le virus s'attache [19], [23].

La protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire [10].

Bien étudiée chez le SARS-CoV, la liaison de la sous unité S1 à ECA2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire[24]. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) [25] Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus [27],[28].

Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion et la libération finale du génome viral dans le cytoplasme [19].

Les ARN ORF1a et ORF1b sont fabriqués par ARN génomique, puis traduits en protéines pp1a et pp1ab, respectivement. Les protéines pp1a et pp1ab sont clivées par la protéase pour former un total de 16 protéines non structurales. Certaines protéines non structurales forment un complexe de réplication / transcription (ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp)), qui utilise l'ARN génomique du brin positif comme matrice.

L'ARN génomique du brin positif produit par le processus de réplication devient le génome de la nouvelle particule virale.

Les ARN sous-génomiques produits par la transcription sont traduits en protéines structurales (S : protéine de pointe, E : protéine d'enveloppe, M : protéine de membrane et N : protéine de nucléocapside) qui forment une particule virale. Les protéines de pointe, d'enveloppe et de membrane pénètrent dans le réticulum endoplasmique et la protéine nucléocapside est combinée avec l'ARN génomique du brin positif pour former la nucléocapside.

Les particules virales sont assemblées et excrétées de la cellule via le réticulum endoplasmique rugueux et dans l'appareil de Golgi [28].

## **II. Epidémiologie**

### **1. Origine et Réservoir**

L'analyse phylogénétique du génome complet du SARS-COV-2 (29903 nucléotides) a prouvé que le virus était plus étroitement lié à un groupe de coronavirus de type SARS préalablement isolé chez des chauves-souris en Chine de la province du Wuhan. (96 % d'homologie) [30],[31].

De nombreuses études ont suggéré que la chauve-souris pourrait être le réservoir potentiel du SARS-CoV-2 [32],[33].

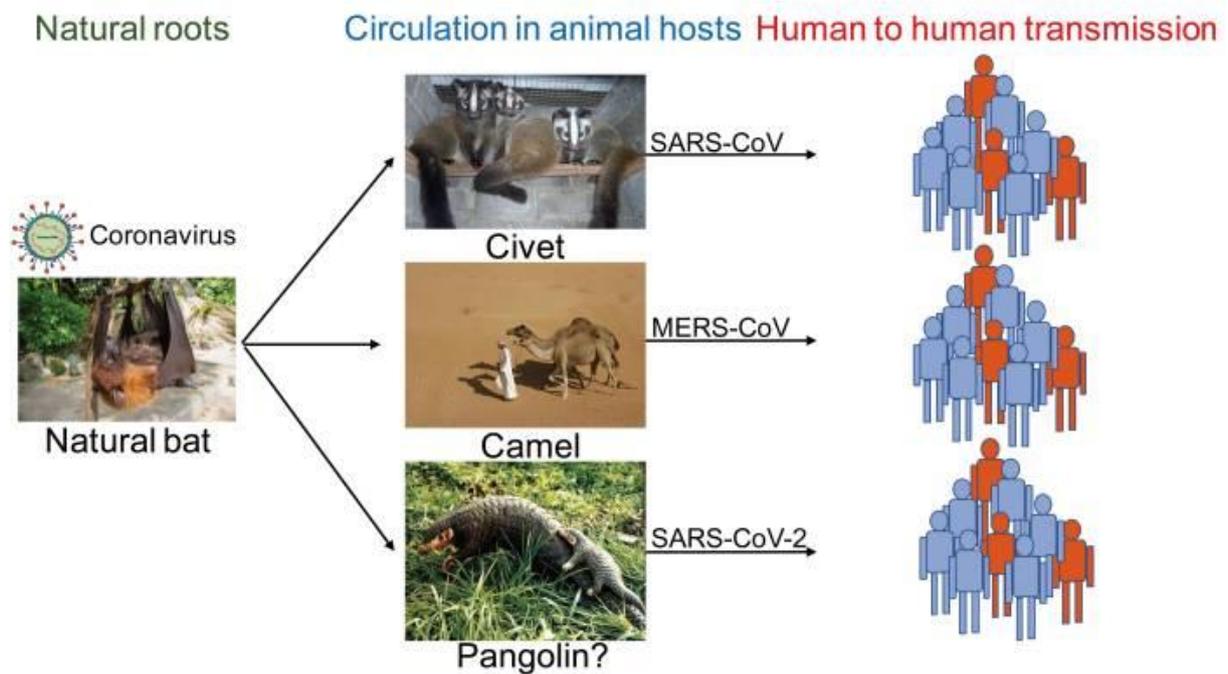
Sur la base des résultats du séquençage du génome du virus et de l'analyse évolutive, la chauve-souris a été suspectée comme hôte naturel du virus, ce dernier pourrait être transmis à l'homme via des hôtes intermédiaires.

En résumé Les chauves-souris sont le réservoir d'une grande variété de coronavirus, y le SARS-CoV-2 [33].

### **2. Mode de transmission**

#### **2.1. Transmission animal-homme**

Le SARS-CoV et le MERS-CoV ont été transmis aux humains par des chauves-souris par des civettes et des dromadaires, respectivement. Le SARS-CoV-2 de 2019 a probablement été transmis aux humains par des pangolins vendus illégalement sur les marchés chinois (Figure 6) [34], [35].



**Figure 6 : Écologie des coronavirus émergents [36].**

les lieux de vie des chauve-souris sont bien éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a donc probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV ou le dromadaire pour MERS-CoV [15],[16].

Le fait d'isoler une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement de SARS-COV-2 (92 % d'homologie) suggère que le pangolin, qui est un mammifère sauvage spécialement consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué le rôle d'hôte intermédiaire [38],[39].

Par ailleurs, le SARS-CoV-2 présente un changement significatif du domaine de liaison du récepteur localisé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ECA2 [39]. Ce domaine de liaison s'est avéré presque identique (un seul acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin ce qui donne une accréditation que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocations du domaine de liaison [39],[41].

Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, très probablement au marché de fruit de mer à Wuhan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019 [41].

## 2.2. Transmission interhumaine

Trois voies de transmission principales peuvent être distinguées :

- **La transmission directe par inhalation des gouttelettes** : lorsque les gouttelettes respiratoires qui sont chargées de particules virales produites quand une personne infectée tousse ou éternue et sont inhalées ou ingérées par des personnes se trouvant à proximité.

- **La transmission par contact avec les muqueuses orales, nasales et oculaires**: peut survenir lorsqu'un sujet touche une surface ou un objet contaminé par le virus et touche par la suite sa bouche, son nez ou ses yeux [42]. Concernant la durée de la contamination sur les objets et les surfaces, une étude a montré que le SRAS-CoV-2 peut persister sur le plastique pour un temps allant jusqu'à 2-3 jours, l'acier inoxydable jusqu'à 2-3 jours, le carton jusqu'à 1 jour, et le cuivre jusqu'à 4 heures [43].

- **La transmission par aérosol** : peut se produire lorsque des gouttelettes respiratoires se mélangent à l'air, formant des aérosols et peuvent provoquer une infection en cas d'exposition prolongée à des concentrations élevées d'aérosols dans les espaces clos [42].

En plus de ces trois voies, une étude a également identifié le système digestif comme voie de transmission de la maladie COVID-19. Comme les patients présentaient des symptômes de gêne abdominal et de diarrhée, les chercheurs ont analysé quatre ensembles de données avec des transcriptomes unicellulaires du système digestif et ont constaté que l'ECA2 était fortement exprimée dans les entérocytes absorbants de l'iléon et du côlon [44].

Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés [45],[46].

L'analyse des données relatives à la propagation du SARS-CoV-2 indique qu'un contact étroit entre les individus est nécessaire. Il est à noter que les individus pré et asymptomatiques peuvent contribuer à la transmission de COVID-19. La propagation, en fait, est principalement limitée aux membres de la famille, les professionnels de la santé, et d'autres contacts étroits. En outre, il semble que la contamination est plus élevée dans les USI [43].

### **3. Temps d'incubation.**

La période d'incubation a été définie l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des symptômes [46].

C'est une notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection.

Sur la base des données des premiers cas à Wuhan et des enquêtes menées par le centre de prévention et de contrôle des maladies (CDC) chinois et les CDC locaux, le temps d'incubation pourrait être généralement de 3 à 7 jours (médiane 5,1 jours) similaire au SARS-CoV [47].

Dans l'étude de Qun et al., elle était estimée à 5,2 jours [48] Or, l'étude de Guan et al. réalisée sur un large échantillon, a suggéré une moyenne de trois jours ,avec une extrême arrivant à 24 jours [49].

Selon l'OMS la période d'incubation est estimée entre 2 et 14 jours avec une moyenne de 5 jours. Il est important de noter que certaines personnes contractent le virus, mais ne développent aucun symptôme ou ne se sentent pas mal [50].

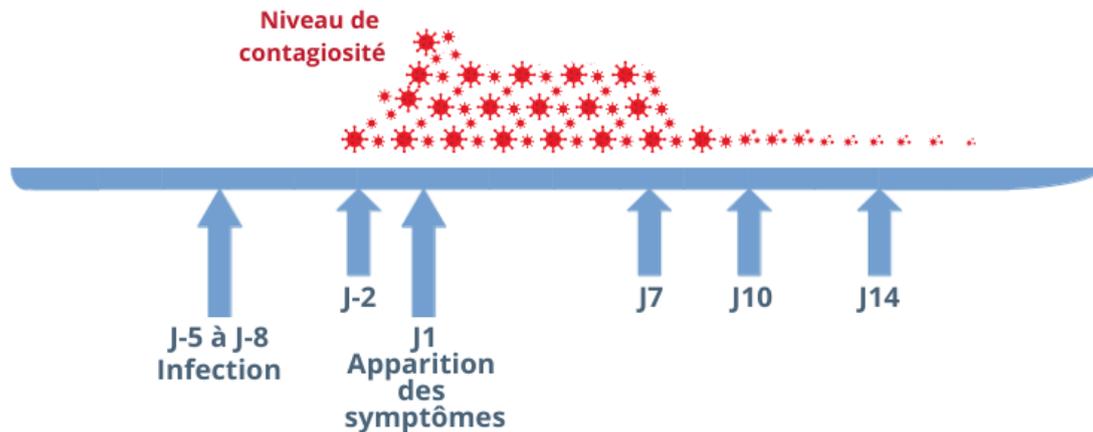
### **4. Contagiosité**

Le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux peut être apprécié par un indicateur nommé le  $R_0$  (taux de reproduction), celui-ci correspond au nombre moyen d'infections secondaires susceptibles d'être générées à partir d'un cas index dans une population qui est entièrement sensible à l'infection, c'est-à-dire qui n'a pas été immunisée contre l'agent infectieux[51].

Lors du premier mois de l'épidémie en Chine, l'OMS a évalué le  $R_0$  à 2,6[52]. En mars 2020, une méta-analyse a révélé que ce  $R_0$  était probablement plus élevé, estimé à 3.3 [53].

La réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse (RT-PCR) sur les prélèvements nasopharyngés a montré que la charge virale était plus élevée lors des premiers jours de symptômes et qu'elle diminuait jusqu'au 11e jour [54] La durée de positivité de la RT-PCR pouvait s'étendre jusqu'à 25 jours après l'apparition des premiers symptômes et dépassait 20 jours chez 7 sur 21 patients rapportés dans une étude chinoise [55].

Ces études suggèrent que la contagiosité est probablement plus importante lors des premiers jours de symptômes et qu'elle pourrait persister plus de trois semaines (Figure :7) [51].



**Figure 7 : durée et niveau de contagiosité du SARS-CoV-2 [56].**

## 5. Facteurs favorisants

L'incidence de l'infection par le SARS-CoV-2 est observée le plus souvent chez les hommes adultes, l'âge médian des patients étant compris entre 34 et 59 ans [44],[59].

Le SARS-CoV-2 est également plus susceptible d'infecter les personnes souffrant de comorbidités chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires et le diabète, des manifestations sévères peuvent également être associées à des co-infections de bactéries et de champignons [58].

La proportion la plus élevée de cas graves survient chez les adultes  $\geq 60$  ans et chez ceux qui présentent certaines conditions sous-jacentes, telles que les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires et le diabète [57].

L'âge supérieur à 50 ans apparaissait comme fortement associé à la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et l'âge supérieur à 65 était associé à la mortalité [59]. En France, 89 % des patients décédés étaient âgés de plus de 65 ans et 90 %

étaient porteurs d'une comorbidité dont les principales étaient le diabète, une pathologie cardiaque, une hypertension artérielle (HTA), une pathologie pulmonaire ou une obésité morbide [60].

Moins de cas de COVID-19 ont été rapportés chez des enfants de moins de 15 ans [44],[59].

Dans une étude de 425 patients COVID-19 à Wuhan, , il n'y a eu aucun cas chez les enfants de moins de 15 ans [61]. Les caractéristiques cliniques des patients pédiatriques infectés varient, mais la plupart ont eu des symptômes bénins sans fièvre ni pneumonie et ont un bon pronostic [62].

#### ❖ **Facteurs de risque de complication**

- Âge > 65 ans.
- Obésité avec un indice de masse corporelle (IMC) > 30 kg/m
- Personnes souffrant d'une pathologie respiratoire, cardiaque, rénale, hépatique, neurologique chronique grave.
- Diabète, immunodépression [63].

### **III. Mécanismes physiopathologiques**

#### **1. Rôle paradoxal de l'ECA2**

L'ECA2 étant le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ECA2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement L'ECA2, soient à risque de formes graves [64].

Toutefois, la distribution anatomique d'ECA2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2. Tandis que l'ECA2 est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, la COVID-19 provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées [51] De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre mesure dans le foie, le rein ou le cœur dans une série autopsique de douze patients. La différence entre la distribution de l'ECA2 dans les tissus et les dommages causés aux organes par le SARS-CoV-2 suggère la

possibilité d'une invasion cellulaire indépendante de l'ACE2 [65].

Cependant, si l'expression tissulaire de l'ECA2 favorise la pénétration du virus dans la cellule, la forme soluble de l'ECA2 peut constituer un facteur de protection contre le COVID-19. L'activité circulante de l'ECA2 est faible chez les patients en excès de poids ou hypertendus, alors qu'elle est plus importante chez les enfants et corrélée positivement à l'expression des œstrogènes[66]. Ceci expliquerait, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans le COVID-19 [67].

### **1. Réponse de l'hôte à l'infection par le SARS-CoV-2.**

l'ECA2 est fortement exprimé du côté apical des cellules épithéliales pulmonaires dans l'espace alvéolaire [68], le SARS-CoV-2 peut les pénétrer et les détruire c'est pour cela que la lésion pulmonaire précoce a souvent été observée dans les voies aériennes distales.

Les cellules épithéliales, les cellules dendritiques les macrophages alvéolaires sont les principaux composants de l'immunité innée des voies respiratoires [13] permettant la lutte contre les virus jusqu'à ce que l'immunité adaptative soit instaurée.

Les macrophages et les cellules dendritiques et peuvent phagocyter les cellules épithéliales apoptotiques infectées par le virus [69].

Ces cellules se déplacent vers les ganglions lymphatiques drainants pour présenter des antigènes viraux aux Lymphocyte T (LT) [17].

La présentation de l'antigène au LT stimule ensuite l'immunité humorale et cellulaire de l'organisme, qui est médiée par les lymphocytes B et T spécifiques du virus [70].

Les LT CD4 + et CD8 + jouent un rôle essentiel. Les LT CD4 + activent les lymphocytes B afin de favoriser la production d'anticorps spécifiques contre le virus, tandis que les LT CD8 + peuvent directement tuer les cellules infectées par l'agent infectieux [23].

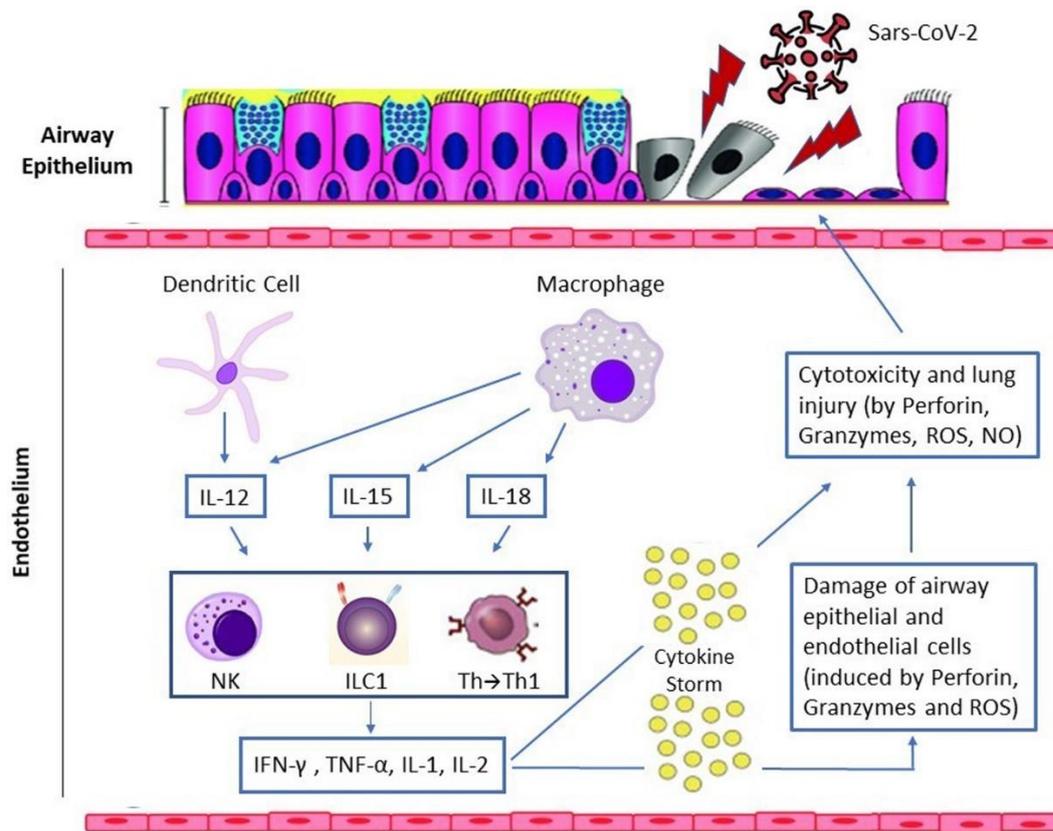
Le profil de sécrétion des anticorps contre le virus du SARS-CoV-2 présente la cinétique typique de production d'Ig, IgM et d'IgG comme pour les infections virales aiguës courantes, Les anticorps IgM spécifiques du SARS disparaissent à la fin de la douzième semaine, alors que les IgG peuvent durer plus longtemps, ce qui indique qu'il peuvent jouer principalement un rôle protecteur[71], et sont en général des anticorps spécifiques des protéines S et N [72].

La lymphopénie est une caractéristique commune chez les patients infectés par le SARS-COV-2 et pourrait être un facteur critique associé à la gravité de la maladie et à la mortalité[73]

De même, la réponse en phase aiguë chez les patients atteints du SARS-CoV est associée à une forte diminution des LT CD4+ et T CD8+. Même en l'absence d'antigène, les LT mémoire CD4+ et CD8+ peuvent persister pendant quatre ans chez une partie des personnes déjà infectés et peuvent effectuer la prolifération des LT, et la production des cytokines comme l'interféron (IFN) - $\gamma$  [74].

## **2. Tempête des cytokines dans covid-19**

Les cellules immunitaires sont activées séquentiellement pour limiter la dissémination du virus. Les cellules dendritiques et les macrophages agissent comme des cellules présentatrices d'antigène de première ligne qui, après la reconnaissance de l'antigène viral, produisent des cytokines, y compris l'interleukine (IL) -12, l'IL-15 et l'IL-18. Leur interaction détermine la chimiotaxie et l'activation des cellules Natural killer (NK), le recrutement des cellules lymphoïdes innées du groupe 1 (ILC1) et la différenciation des LT auxiliaires (LTh) en LT auxiliaires de type 1 (LTh1). Ces derniers sont associés à une expression accrue des cytokines, y compris IFN- $\gamma$ , le facteur de nécrose tumorale (TNF) - $\alpha$ , IL-1 et IL-2, avec activation conséquente des cellules NK, sécrétant la perforine, les granzymes, le monoxyde d'azote et les LT cytotoxiques (LTc) afin de tuer le virus. L'excès de neutrophiles et les macrophages activés de manière persistante causent des dommages importants à l'épithélium pulmonaire et à l'endothélium, entraînant une rupture de la barrière capillaire alvéolaire. La rupture de cette barrière permet à un liquide riche en protéines de pénétrer dans les alvéoles, provoquant une accumulation de liquide dans les espaces alvéolaires (œdème pulmonaire non cardiogénique) qui interfère avec les échanges gazeux [75].



**Figure 8 : Voie d'inflammation induite par le virus [75].**

Selon un rapport du Lancet, le SDRA est la principale cause de décès de la maladie COVID-19. Sur 41 patients infectés par le SARS-COV-2 admis dans les premiers stades de l'épidémie, six sont morts à cause d'un SDRA [41].

Le SDRA représente l'événement immunopathologique commun pour les infections par le SARS-CoV-2, le SARS-CoV et le MERS-CoV [76].

La tempête de cytokines est l'un des principaux mécanismes du SDRA, la réponse inflammatoire systémique non contrôlée qui résulte de la libération de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires comme IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , ... et les chimiokines par les cellules effectrices immunitaires dans l'infection par le SARS-CoV (Figure 8) [44],[79],[80].

Cette libération accrue des cytokines va déclencher une attaque agressive du système immunitaire contre l'organisme, provoquer un SDRA et une défaillance multiviscérale, comme elle peut entraîner la mort dans les graves cas d'infection par le SARS-COV-2 , tout comme ce qui se produit dans les cas d'infection par SARS-COV et le MERS-CoV [76].

### **3. Atteinte d'organes**

Le tropisme du SARS-CoV-2 explique en grande partie les différentes manifestations cliniques rencontrées au cours de la maladie. Le récepteur viral ECA2 est présent sur l'ensemble du tractus respiratoire, mais aussi sur les cellules du tractus gastro-intestinal et les cellules endothéliales [41].

#### **•Tropisme respiratoire et lésions**

Le SRAS-CoV-2 est transmis essentiellement par des gouttelettes respiratoires et peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ECA2 et entraîner une réaction inflammatoire qui se manifeste par une détresse respiratoire de sévérité variée, qui dans sa forme la plus grave peut conduire à un SDRA[36].

L'analyse histologique des poumons de sujets infectés a révélé des inclusions virales, des infiltrats interstitiels et des lésions d'œdème pulmonaire évocatrices de SDRA, ainsi que des thromboses correspondant le plus souvent à une microangiopathie thrombotique [79].

#### **•Tropisme et lésions digestifs**

Dans le tube digestif, le SARS-CoV-2 est très exprimé et est détecté plus longtemps dans les selles que dans les prélèvements nasopharyngés. Par ailleurs, il a été prouvé que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains [80].

#### **•Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques**

En cas de SARS-CoV-2, les analyses histologiques ont permis de mettre en évidence de grands foies oedémateux infiltrés par des cellules inflammatoires, sans qu'aucune inclusion virale ne soit détectable [81]. De plus, la discordance entre les données de biologie hépatique (cytolyse hépatique assez fréquente et cholestase ou ictère rares) [49],[60] et l'expression de l'ECA2 suggère, pour quelques auteurs, une cause multifactorielle des atteintes hépatiques plutôt qu'une invasion virale hépatocytaire [82].

#### **•Neuro-invasion et lésions neurologiques :**

L'ECA2 est faiblement exprimé dans le tissu cérébral. A part quelques cas d'encéphalite à SARS-CoV-2 prouvés par RT-PCR sur le liquide céphalo-rachidien, il n'y a pas de preuve définitive d'un tropisme neurologique du SARS-CoV-2.

Cependant, l'équipe de Li et al. suggère que le possible tropisme neurologique du SARS-CoV-2 pourrait être la cause d'une anosmie et d'une agueusie, d'une atteinte neuromusculaire entraînant une diminution de l'efficacité de la toux, mais également d'une atteinte du centre respiratoire médullaire qui explique l'absence de respiration spontanée rapportée chez plusieurs patients et favorise la détresse respiratoire aiguë [83].

#### • **Tropisme rénal et néphropathie**

L'ECA2 est exprimée dans la totalité des segments tubulaires et, de façon moins importante, par le glomérule[84]. Une insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquemment signalée (5-20% des patients infectés). Une hématurie ou une protéinurie sont aussi courantes (36-44% des patients) [87],[88].

Bien que les causes de l'atteinte rénale lors d'un sepsis soient multiples, la présence du virus au sein des cellules tubulaires proximales et des podocytes a été prouvée par microscopie électronique. Les mécanismes d'entrée dans le parenchyme rénal ne sont toutefois pas parfaitement élucidés[87].

#### • **Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques**

L'ECA2 est exprimée par les cellules myocardiques et de nombreux cas de myocardite ont été rapportés[88]. Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des patients COVID-19 et une atteinte myocardique, définie par une élévation de la troponinémie au-delà de 0,028 ng/mL, concernerait environ 17 % des patients hospitalisés [59],[91].

Malgré cette forte prévalence d'évènement cardio-vasculaire, aucune donnée autopsique ne soutient le rôle direct du virus, puisqu'aucune trace d'ARN n'a pu être isolée sur les biopsies cardiaques réalisées chez des patients en Chine [76] et aux USA [90].

- **Atteintes endothéliales :**

Les cellules endothéliales expriment L'ECA2 et une étude histologique portant sur trois patients retrouvait des lésions d'endothélium dans plusieurs organes comme le poumon, le cœur, les rein, le foie, et l'intestin grêle avec la présence d'inclusions virales dans les cellules endothéliales [91]. Ceci suggère que les atteintes d'organes observées dans la COVID-19 peuvent être dues à des lésions vasculaires.

- **Tropisme divers :**

Tropisme cutané : les manifestations cutanées décrites dans la COVID-19 sont essentiellement inflammatoires (érythèmes, urticaire...) mais aussi vasculaires (macules violacées, purpura, angiome...). Elles pourraient être secondaires à la réponse inflammatoire incontrôlée comme à l'état d'hypercoagulabilité [92]. La présence de virus dans lésions cutanées n'a toutefois pas été démontrée.

Tropisme oculaire : la présence de SARS-CoV-2 a été détecté dans des prélèvements de larmes. Les manifestations oculaires étaient principalement inflammatoire (des conjonctivites et kératites) mais des atteintes oculaires vasculaires semblent possibles [93].

## **IV. Manifestations cliniques de la maladie.**

### **1. Symptômes.**

Les symptômes de la maladie COVID-19 varient selon les individus, allant d'une infection asymptomatique ou paucisymptomatiques à une insuffisance respiratoire sévère nécessitant la ventilation mécanique et le soutien dans une USI, à des manifestations multiorganiques et systémiques en termes de septicémie, de choc septique et de défaillance multiviscérale [44],[96].

- **Maladie non compliquée (légère)**

Les patients présentent en général des symptômes d'infection virale des voies respiratoires supérieures, notamment une toux (sèche), une légère fièvre, un mal de gorge, une congestion nasale, des maux de tête, des douleurs musculaires ou un malaise. Une perte de goût et / ou d'odeur, de la diarrhée et des vomissements sont généralement observés. Les symptômes d'une maladie plus grave comme la dyspnée, ne sont pas présents.

➤ **Pneumonie modérée**

Les symptômes respiratoires tels que la toux et l'essoufflement ou la tachypnée chez les enfants sont présents sans signes de pneumonie sévère.

➤ **Pneumonie sévère**

Dans les pneumonies sévères la fièvre est associée à une dyspnée sévère, une détresse respiratoire, une tachypnée (plus de 30 respirations / min) et une hypoxie (SpO<sub>2</sub> est inférieur à 90% à l'air ambiant). Cependant, le symptôme de fièvre doit être interprété avec prudence puisque même dans les formes sévères, la fièvre peut être modérée voire absente. La cyanose peut survenir chez l'enfant.

Dans cette définition, le diagnostic est clinique, la radiologie est utilisée pour exclure les complications.

➤ **Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)**

Le diagnostic nécessite des critères cliniques et ventilatoires. Ce syndrome est évocateur d'une insuffisance respiratoire sévère d'apparition récente ou d'une aggravation d'un tableau respiratoire déjà identifié.

Différentes formes de SDRA sont distinguées en fonction du degré d'hypoxie. Le paramètre de référence est le rapport de la pression partielle artérielle en oxygène et de la fraction inspirée en oxygène PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> c'est une comparaison entre le niveau d'oxygène présent dans le sang et la concentration d'oxygène dans l'air inspiré.

• **SDRA léger** :  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ . Chez les patients non ventilés ou chez ceux gérés par ventilation non invasive (VNI) en utilisant une pression positive de fin d'expiration (PEP) ou une pression positive continue des voies respiratoires (CPAP)  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ .

• **SDRA modéré** :  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ .

• **SDRA sévère** :  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ .

Lorsque la PaO<sub>2</sub> n'est pas disponible, un rapport SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>  $\leq 315$  évoque le SDRA.

## 2. Facteurs de gravité.

En général les facteurs de gravité sont les suivants :

- Température > 40 °C.
- Fréquence respiratoire supérieur à 24 cycles/min.
- Saturation pulsée en oxygène, SpO<sub>2</sub> < 90 % en air ambiant ou oxygène requérence > 3 L/mn
- Pression partielle d'oxygène PaO<sub>2</sub> < 70 mm Hg sur gaz du sang artériel.
- Pression artérielle systolique < 100 mm Hg.
- Troubles de la vigilance.
- Lactates artériels > 2 mmol/L.
- Anomalies bilatérales à la radiographie ou au scanner thoracique.

L'augmentation rapide des besoins en oxygène afin de maintenir une saturation > 95 % est un facteur de mauvais pronostic [63].

## 3. Complications systémiques

### ➤ *État septique*

Selon les définitions de consensus international pour la septicémie et le choc septique (Sepsis-3), la septicémie représente un dysfonctionnement d'organe potentiellement mortel causé par une réponse dérégulée de l'hôte à une infection suspectée ou avérée, avec dysfonctionnement des organes [95]. Les tableaux cliniques des patients atteints de COVID-19 et atteints de septicémie sont particulièrement graves, caractérisés par un large éventail de signes et de symptômes d'implication de plusieurs organes. Ces signes et symptômes comprennent des manifestations respiratoires telles qu'une dyspnée et une hypoxémie sévères, une IR avec réduction du débit urinaire, une tachycardie, une altération de l'état mental et des altérations fonctionnelles des organes exprimées sous forme de données de laboratoire d'hyperbilirubinémie, d'acidose, de taux de lactate élevé, de coagulopathie et de thrombocytopenie.

La référence pour l'évaluation des lésions multiorganiques et la signification pronostique associée est le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), qui prédit la mortalité en USI sur la base des résultats de laboratoire et des données cliniques [96].

Le dysfonctionnement d'un organe peut être représenté par une augmentation du score SOFA de 2 points ou plus, qui est associée à une mortalité hospitalière supérieure à 10. En dehors de l'hôpital, au service des urgences ou en salle d'hôpital général, les patients adultes suspectés d'infection peuvent être rapidement identifiés comme étant plus susceptibles d'avoir des résultats médiocres typiques de la septicémie s'ils présentent au moins 2 des critères cliniques suivants qui constituent ensemble un nouveau score clinique au chevet appelé quick SOFA (qSOFA) :

- Fréquence respiratoire de 22 / min ou plus,
- Altération de la mentation
- Tension artérielle systolique de 100 mm Hg ou moins [95]

➤ ***Choc septique***

Dans ce scénario, qui est associé à une mortalité accrue, des anomalies circulatoires et cellulaires, métaboliques telles qu'un taux de lactate sérique supérieur à 2 mmol / L (18 mg / dL) sont présentes. Étant donné que les patients souffrent généralement d'hypotension persistante malgré la réanimation volémique, l'administration de vasopresseurs est nécessaire pour maintenir une pression artérielle moyenne (MAP)  $\geq$  65 mmHg

Cette combinaison est associée à des taux de mortalité hospitalière supérieurs à 40%. [95]

## **I. Diagnostic**

Le diagnostic du COVID-19 est basé sur les antécédents cliniques et épidémiologiques du patient, ainsi que sur les résultats d'examen annexes, par exemple la radiographie pulmonaire et surtout la tomographie thoracique (CT-scan) révélant les images caractéristiques du verre dépoli, qui ont également été observés chez des patients asymptomatiques. Cependant, l'étalon-or pour le diagnostic du COVID-19 passe par l'analyse des acides nucléiques, c'est-à-dire la détection de l'ARN du SARS-CoV2 dans des échantillons respiratoires [97]–[99].

## **4. Diagnostique biologique**

### **4.1. La réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse en temps réel (rRT-PCR)**

#### **4.1.1. Principe.**

Les approches basées sur la détection des acides nucléiques sont devenues une technologie rapide et fiable pour la détection virale comme PCR qui est considérée comme le « gold standard » pour la détection de certains virus et se caractérise par une détection rapide, une sensibilité élevée et une spécificité.

La rRT-PCR est une technique qui permet de faire une PCR quantitative à partir d'un échantillon d'ARN. L'ARN est rétrotranscrit grâce à une enzyme appelée transcriptase inverse, qui permet la synthèse de l'acide désoxyribonucléique complémentaire (ADNc).

Elle permet de suivre en continu (en temps réel) le processus d'amplification PCR en détectant la fluorescence émise par les produits de PCR néo formés grâce aux agents intercalants ou des sondes fluorescentes utilisées.

Le signal fluorescent augmente d'une manière directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés durant la réaction de PCR. L'observation de la quantité de fluorescence émise à chaque cycle, permet de suivre la réaction PCR durant sa phase exponentielle où la première augmentation significative dans la quantité d'amplicons est en corrélation directe avec la quantité initiale de la matrice originale cible.

Aujourd'hui elle a un grand intérêt pour la détection du SARS-CoV-2 en raison de ses avantages en tant que test spécifique et simple [100]–[102].

L'isolement du virus n'est pas recommandé comme procédure diagnostique de routine. Toutefois, cette méthode de détection est lente et nécessite un équipement et des techniques de culture spécifiques qui sont limitées à certains de laboratoires de niveau de sécurité élevé.

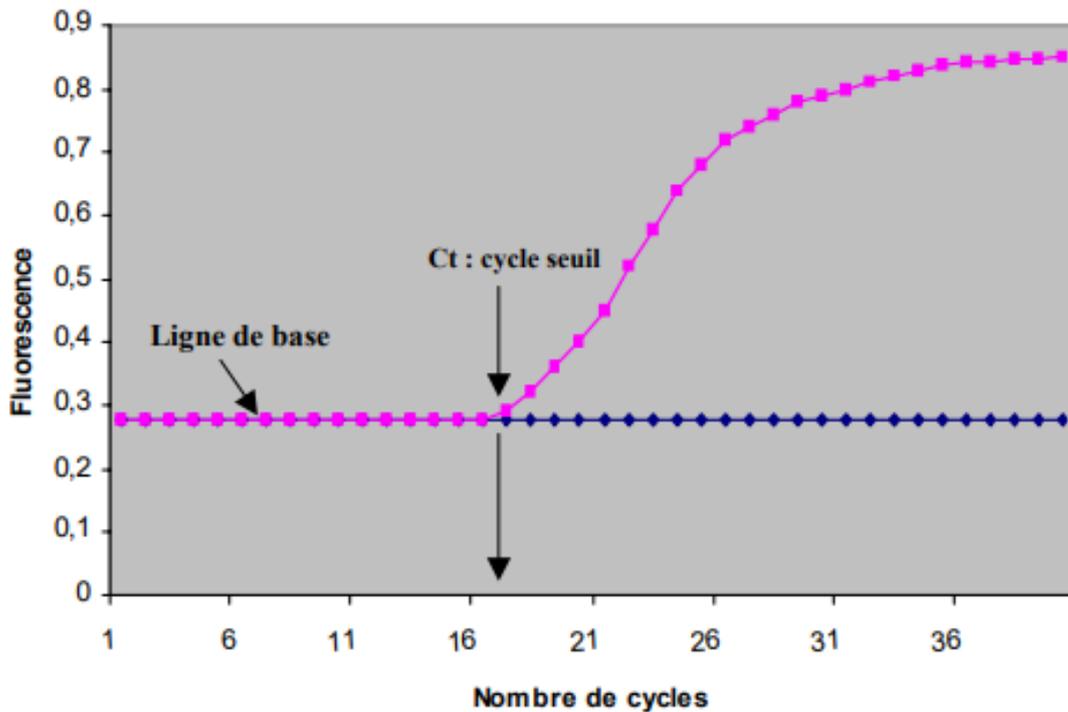
Actuellement, la rRT-PCR quantitative est couramment utilisée pour le diagnostic de l'infection par le SRAS-CoV-2 [103].

Les étapes de RT-PCR sont les suivantes :

- 1) Extraire l'ARN d'échantillons de patients ;
- 2) Transcrire inversement l'ARN viral en ADNc et ensuite amplifier le fragment d'ADNc spécifique par PCR ;
- 3) Lire le signal fluorescent, des valeurs du cycle seuil (Ct) les plus petites indiquent des résultats de diagnostic positifs. La valeur Ct est le nombre de cycles auquel le signal fluorescent s'élève au-dessus du seuil de fond, plus il y a de matrices à amplifier au départ de la réaction PCR, moins élevé sera le Ct.

Le profil d'une réaction PCR quantitative classique peut se décomposer en 3 étapes :

- Une première étape dite de bruit de fond : la quantité de fragment amplifié est insuffisante pour générer un signal fluorescent supérieur au bruit de fond et donc la fluorescence générée (Figure 9).
- Une seconde étape de phase exponentielle de croissance : la quantité de fragment amplifié génère un signal fluorescent supérieur au seuil de détection de l'appareil, puis le nombre de produits amplifié double à chaque cycle. En coordonnées logarithmiques, cette phase est représentée par une droite.
- Une dernière étape de phase de plateau : certains composants de la réaction deviennent limitants. Le système ne permet plus une amplification exponentielle.



**Figure 9 : Modèle graphique de la PCR en temps réel où l'intensité de la fluorescence est exprimée en fonction du nombre de cycles [102].**

L'intensité de la fluorescence à chaque cycle est proportionnelle à la concentration d'amplicons, le Ct représente le nombre de cycles requis où le signal d'émission de fluorescence est statistiquement et significativement plus élevé que la ligne de base [102].

La figure 10 montre un exemple de résultat positif et négatif de RT-PCR.

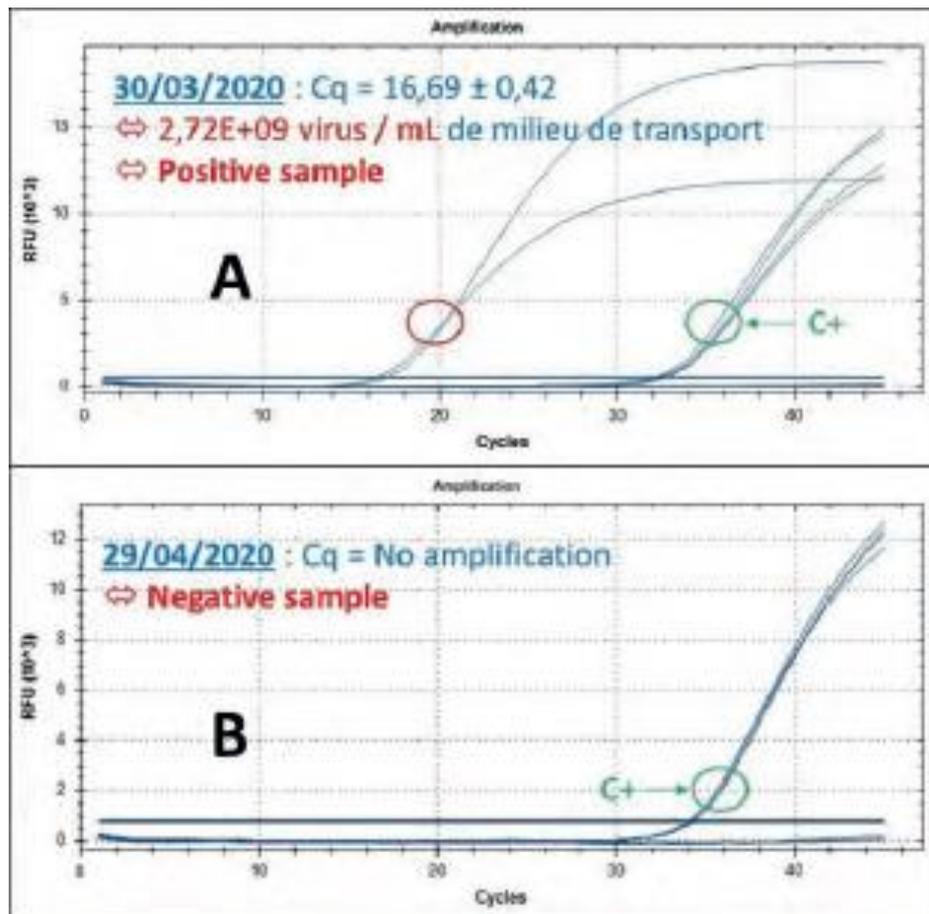


Figure 10 : Résultat RT-PCR A :test positif B :test négatif (absence de fluorescence) [104]

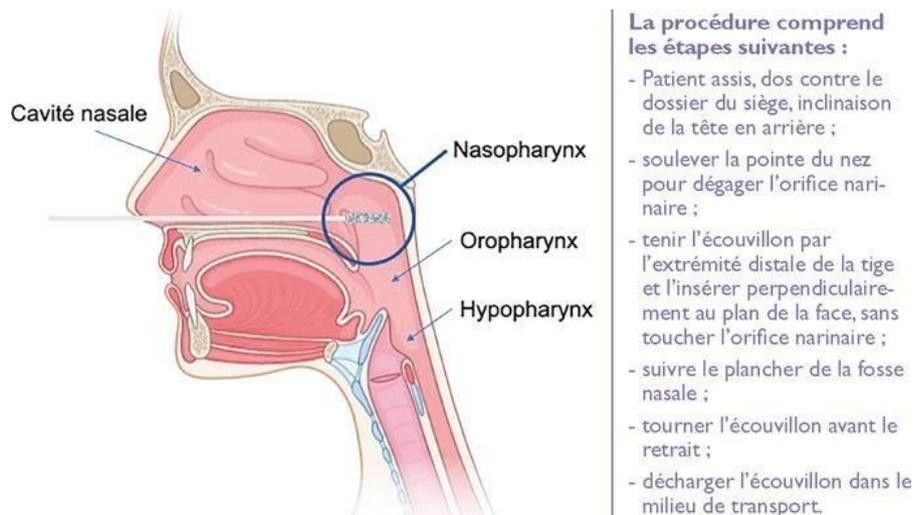
#### 4.1.2. Technique de prélèvement

Dans les infections respiratoires aiguës, la RT-PCR est couramment utilisée pour détecter les virus responsables des sécrétions respiratoires [105].

La RT-PCR est une technique de diagnostic qui utilise des prélèvements nasaux, ainsi que l'aspiration trachéale ou le lavage bronchoalvéolaire (BAL). Le prélèvement d'échantillons des voies respiratoires supérieures par écouvillonnage nasopharyngé et oropharyngé est la meilleure technique [106].

Les mesures de prévention de contamination doivent être respectées lorsque des échantillons sont prélevés sur un cas suspect. L'examineur doit porter des gants, un masque facial FFP2/N95, une blouse et des lunettes de protection ou une visière protectrice. Le patient doit être coopératif, il doit être assis dans une position détendue et confortable pendant le

prélèvement de l'échantillon; demandez au patient de se moucher d'abord, et de placer la tête légèrement en arrière soutenez-la avec la main non dominante, ou appuyez-la contre le mur afin minimiser les mouvements subis incontrôlés pendant la prise d'échantillon, et tenez-vous debout légèrement en décalé par rapport au patient pour éviter le risque de contamination en cas de toux ou d'éternuement soudain. Informez le patient de la gêne potentielle pendant le prélèvement de l'échantillon (Figure 11) [107].



**Figure 11 : Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon [108].**

Les échantillons collectés peuvent être mis au réfrigérateur à 4°C pendant un maximum de 3 jours et être traités par le laboratoire dans ce laps de temps trois jours. L'idéal est toutefois d'analyser l'échantillon aussi tôt que possible après le prélèvement [107].

Les échantillons respiratoires sont adressés au laboratoire par un transporteur en utilisant un conditionnement triple emballage (tube – contenant rigide à visser – Biotainer rigide UN 3373). Ne pas utiliser de pneumatique [8].

Alternativement, l'aspiration trachéale et la BAL non broncho-scopique peuvent être employées pour prélever des échantillons respiratoires chez les patients intubés.

La bronchoscopie n'est pas recommandée comme méthode de prélèvement pour le COVID-19, car l'aérosol généré constitue un risque considérable pour les patients et le personnel de santé [3],[108].

Plusieurs études ont montré que l'ARN du SRAS-CoV-2 peut être détecté dans des échantillons de sang et de selles [43],[111].

### 4.1.3. Quand prélever ?

Le prélèvement doit prendre en compte la dynamique de l'excrétion respiratoire. Elle atteint son maximum à la fin de la première semaine après contamination, juste avant et pendant les trois premiers jours qui suivent l'apparition des symptômes. Elle diminue ensuite lorsque la réponse immunitaire (IgM puis IgG) apparaît (Figure 12). Au-delà de la première semaine, on observe une meilleure détection au niveau des prélèvements profonds et des selles [108].

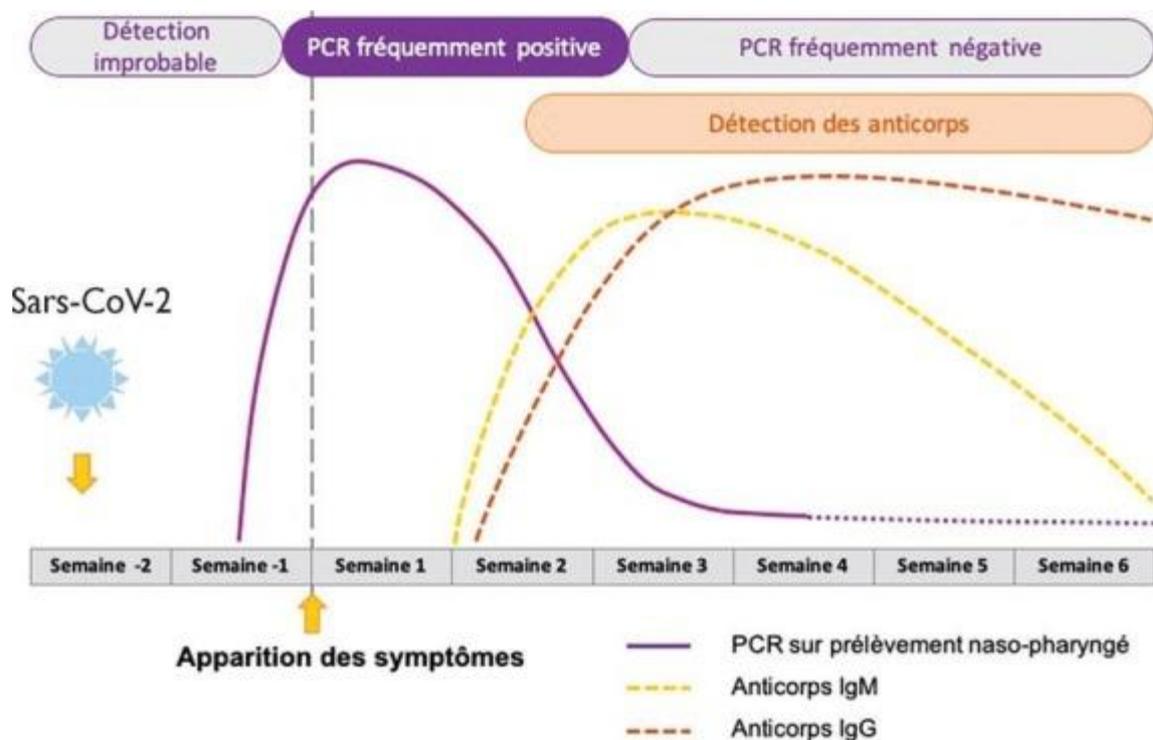


Figure 12 : Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection [108].

### 4.1.4. Spécificité et sensibilité

Une étude rétrospective chinoise portant sur 1014 patients atteints du Covid-19 et comparant la sensibilité et la spécificité de la RT-PCR et du scanner thoracique, a révélé que la sensibilité de ce dernier est estimée à 97 %, et la spécificité à 25 %, contre une sensibilité de 65 % et une spécificité de 83 % pour la RT-PCR [110].

Le problème avec le test RT-PCR en temps réel est le risque d'obtenir des faux négatifs et faux positifs. Il est rapporté que de nombreux cas suspects présentant des images de tomodensitométrie (TDM) spécifiques et des caractéristiques cliniques typiques du COVID-19 n'ont pas été diagnostiqués.

Aussi, un résultat négatif ne permet pas d'exclure la possibilité d'une infection par COVID-19 et ne doit pas être considéré comme le seul critère de décision pour le traitement ou la prise en charge des patients. La combinaison la de RT-PCR en temps réel et de caractéristiques cliniques et radiologiques facilite la gestion de l'épidémie de SARS-CoV-2 [113],[114].

Les résultats faussement négatifs peuvent être dus à des mutations dans les régions cibles de l'amorce et de la sonde dans le génome du SARS-CoV-2. La variabilité provoque des mésappariements entre les amorces et les sondes et les séquences cibles ce qui peut entraîner une diminution des performances du test et un potentiel de faux - négatifs.

la cinétique de la charge virale dans différents sites anatomiques des patients, ainsi que les procédures d'échantillonnage contribuent largement aux résultats faussement négatifs [113].

Un seul test négatif n'exclut pas l'infection, notamment chez les personnes à haut risque, si le test est réalisé à l'aide d'un écouvillon nasopharyngé et au début de l'infection. Dans ce cas, il est conseillé de refaire le test ou de prélever un échantillon des voies respiratoires profondes, comme le BAL [75].

Les faux positifs indiquent une contamination de l'échantillon.

La spécificité du test RT-PCR semble être très élevée. La sensibilité n'est pas claire, mais elle est estimée à environ 66-80% [114].

Les premières publications ont montré que le diagnostic était possible en ciblant le gène spike (S) du virus avec une bonne spécificité (différenciant le Sars-CoV-2 du Sars-CoV-1), mais une sensibilité limitée [29]. La sensibilité a été encore améliorée lors de l'intégration d'autres gènes viraux spécifiques, tels que les gènes RNA RdRp, nucléocapside (N) et enveloppe (E) [115]. Une comparaison entre tous les gènes ciblés a révélé que les meilleurs résultats ont été obtenus avec les gènes RdRp [116], et les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) préconisent l'utilisation des gènes RdRp, E, N et S dans différentes combinaisons [117].

En conclusion, selon les raisons évoquées, les résultats des tests RT-PCR en temps réel doivent être interprétés avec prudence. Dans le cas d'un résultat négatif RT-PCR en temps réel avec suspicion de caractéristiques cliniques pour COVID-19, en particulier lorsque seuls des échantillons des voies respiratoires supérieures ont été testés, plusieurs types d'échantillons à différents moments, y compris ceux des voies respiratoires inférieures si possible, doivent être testés. Surtout, la combinaison de RT-PCR en temps réel et de caractéristiques cliniques, en particulier l'image CT, pourrait faciliter la gestion de la maladie. Des procédures d'échantillonnage appropriées, des normes de bonnes pratiques de laboratoire et l'utilisation d'une extraction de haute qualité et d'un kit RT-PCR en temps réel pourraient améliorer l'approche et réduire les résultats inexacts [113].

## **4.2. Résultats des tests de laboratoire**

Il existe également plusieurs indices biologiques utilisés en première ligne permettant, non pas de confirmer le diagnostic, mais d'ajouter des arguments en faveur d'une suspicion d'infection à COVID-19.

Les anomalies biologiques les plus courantes signalées à l'admission chez les patients hospitalisés atteints de pneumonie comprenaient la leucopénie (9 à 25%) ou la leucocytose (24 à 30%), la lymphopénie (63%) et les taux élevés d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) (37%) [120],[121].

Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares [59].

Au bilan de crase, le taux de prothrombine (TP) est diminué et les D-dimères sont augmentés (23,3 %-46,4 %), pousse le clinicien à penser à une coagulopathie associée aux formes graves à forte mortalité [120]. Une augmentation de la lactate déshydrogénase a également été rapportée [41].

Une augmentation des indices d'inflammation, comme la protéine C-réactive (CRP), est associée à la gravité clinique [119]. Une augmentation de la troponine a également été rapportée chez 7% des patients décédés par la suite d'une myocardite fulminante [121].

Les signes biologiques associés à la survenue d'un SDRA et/ou à la mortalité :

- Augmentation des D-dimères > 1 µg/ml.
- Elévation des polynucléaires neutrophiles.

- Hyperbilirubinémie totale, hypoalbuminémie, élévation de l'urée et des lactates déshydrogénase (LDH).
- Elévation des ASAT/ALAT, de la créatininémie ou de la troponine.
- La lymphopénie et la baisse du TP [59].

### 4.3. Tests sérologiques

La sérologie est une technique qui permet de mesurer qualitativement ou semi-quantitativement la production d'anticorps produits par l'organisme contre le virus. La sérologie peut être effectuée à l'aide de tests automatisés tel que le test immuno-enzymatique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ou de tests unitaires généralement immunochromatographiques.

Seuls les tests ELISA peuvent être qualitatifs ou semi-quantitatifs, les tests unitaires sont uniquement qualitatifs.

Les tests sérologiques permettent de détecter des anticorps spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le SARS-CoV-2. Ces tests sont effectués sur des échantillons de sang et pourraient être utilisés pour identifier les patients qui ont développé une immunité contre le SARS-CoV-2, qu'ils soient symptomatiques ou non.

Les tests sérologiques pourraient, dans certaines circonstances, identifier les patients qui sont ou ont été infectés par le SARS-CoV-2, et pourraient être utilisés pour déterminer le statut sérologique des personnes exposées. Enfin, ces tests pourraient également être utiles pour la collecte de données épidémiologiques relatives au Covid-19 (patients réellement infectés, taux de mortalité...). La pertinence de l'utilisation de ces tests dans la pratique clinique dépend de la disponibilité préalable de connaissances physiopathologiques, cliniques et techniques permettant leur évaluation et leur validation [122].

Guo et al. ont constaté que les IgA et les IgM anti-protéine de la nucléocapside sont détectées dans un délai médian de cinq jours après l'apparition des premiers symptômes dans 85,4% et 92,7% des cas respectivement. Les IgG sont détectées dans un délai médian de quatorze jours dans 77,9 % des cas [123].

Une seconde étude portant sur 173 patients a montré un délai plus long pour la détection des IgM antiprotéine M, avec un délai médian de douze jours [124].

Les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer si une personne a produit des anticorps en réponse à une infection par le virus, en d'autres termes, si cette personne a déclenché ou non une réponse immunitaire contre le virus et ne permet pas de statuer si la personne est contagieuse ou pas. En effet, la séroconversion ne s'accompagne pas d'une baisse de la charge virale. Il n'y a pas de corrélation établie entre production d'anticorps et présence du virus infectieux [122].

## **5. Diagnostic radiologique**

### **5.1. Méthodes de diagnostic**

#### **5.1.1. Tomodensitométrie thoracique**

Compte tenu de la grande sensibilité de la méthode, la TDM thoracique, en particulier la TDM à haute résolution, est la méthode de choix dans l'étude de la pneumonie à COVID-19, même aux stades initiaux [1].

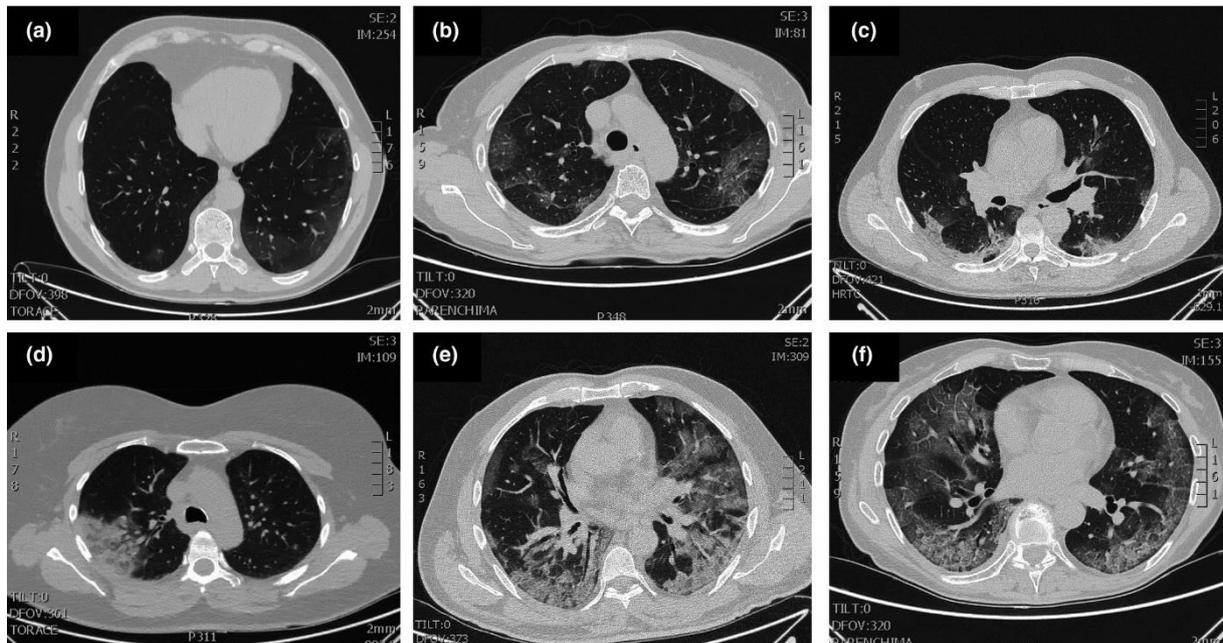
Les résultats typiques de la TDM chez les personnes atteintes de COVID-19 étaient des opacités de verre dépoli, en particulier sur les lobes périphériques et inférieurs, et des zones de consolidation bilatérales multiples lobulaires et sous-segmentaires (Figure 13), en particulier chez les patients en USI [125].

Le nombre de segments pulmonaires impliqués était lié à la gravité de la maladie. Ces opacités avaient tendance à s'écouler ensemble et à s'épaissir avec la progression de la maladie. Les résultats CT non typiques comprenaient un épanchement pleural (seulement environ 5%), des masses, des cavitations et des lymphadénopathies [126].

Dans une étude, la période allant de l'apparition des symptômes à la TDM initiale a été évaluée et les auteurs ont constaté que 56% des patients qui présentaient des symptômes dans les 2 jours avaient des images tomodensitométriques normales [127].

Indiquée chez les patients ayant un diagnostic suspecté ou confirmé et des signes de gravité clinique (dyspnée, désaturation...) initiaux ou secondaires relevant d'une prise en charge hospitalière.

Pas d'indication à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité et sans comorbidités [63].



**Figure 13 : Modèles typiques de COVID-19 à l'imagerie CT : a : Ombres en verre dépoli (stade précoce). b : Opacités de verre dépoli. c : Nodules de verre dépoli et consolidation sous-pleurale. d : Consolidation focale. e : Consolidation multifocale. f : Consolidat [75].**

#### ❖ Echelles de classification des tomodensitométries thoraciques.

CORADS (COVID-19 Reporting and Data System) et le système de classification RSNA (Radiological Society of North America) sont les deux principales échelles de classification des tomodensitométries thoraciques pour la notification standardisée de la pneumonie COVID-19. Le système de classification RSNA se compose de quatre catégories (négative, atypique, indéterminée et typique), tandis que CORADS se compose de 5 catégories (CORADS 1 à 5) (Tableau I) pouvant correspondre respectivement aux catégories du système de classification RSNA.[128]

**Tableau I : Degré de suspicion d'une infection au COVID-19 : système CORADS [129]**

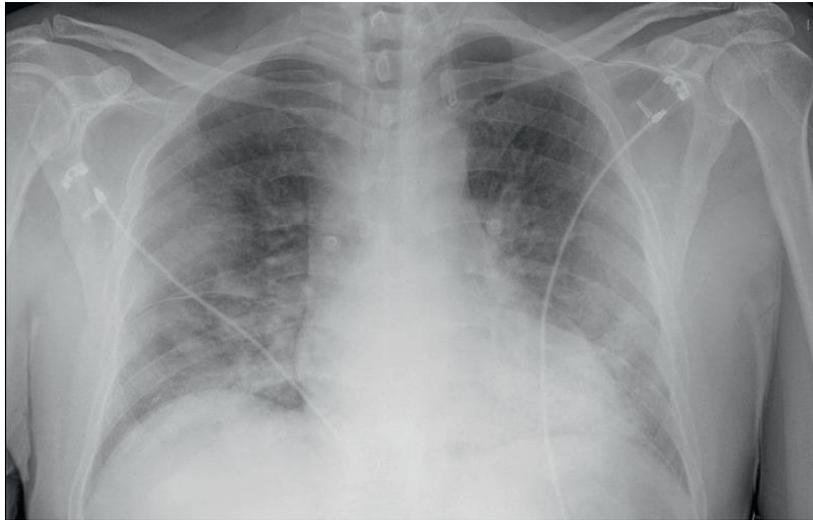
<b>CORADS</b>	<b>Degré de suspicion</b>	<b>Aspect TDM</b>
CORADS1	Non	TDM normale ou lésions non infectieuses.
CORADS2	Faible	Anomalies en rapport avec d'autres infections.
CORADS3	Indéterminé	Signes en faveur d'une infection mais pas très évocateurs du COVID-19 : verre dépoli focale, bronchopneumonie...
CORADS4	Elevé	Verre dépoli unilatéral CrazyPaving unilatéral Condensations multiples sans lésion typique associée
CORADS5	Très élevé	Aspect typique : Atteinte périphérique, bilatérale et basale. Verre dépoli et CrazyPaving : Atteinte multifocale. Verre dépoli et condensation multifocales. Signes du Halo inversé Dilatation vasculaire
CORADS6	PCR+	

### **1.1.1 Radiographie de thorax**

Étant donné que la maladie se manifeste par une pneumonie, l'imagerie radiologique joue un rôle fondamental dans le processus de diagnostic, la prise en charge et le suivi. L'examen radiographique standard (rayons X) de la poitrine a une faible sensibilité à l'identification des changements pulmonaires précoces et aux stades initiaux de la maladie. À ce stade, cela peut être complètement négatif. Dans les stades plus avancés de l'infection, l'examen radiographique pulmonaire montre généralement des opacités alvéolaires multifocales bilatérales (Figure 14), qui tendent à se confondre jusqu'à l'opacité complète du poumon. Un épanchement pleural peut

être associé [1].

La sensibilité à la radiographie thoracique conventionnelle est inférieure à environ 59% [127].



**Figure 14 : Radiographie de thorax : pneumopathie alvéolo- interstitielle bilatérale prédominant aux bases chez un COVID-19 positif[63]**

### **5.1.2. Échographie pulmonaire**

L'échographie a été utilisée comme outil de diagnostic dans un nombre très limité de cas. L'échographie a une spécificité très faible et, bien qu'elle soit affectée par des facteurs tels que la gravité de la maladie, le poids du patient et l'habileté de l'opérateur, la sensibilité est estimée à environ 75%.

Néanmoins, l'échographie peut jouer un rôle dans le suivi de la progression de la maladie grâce à la détection des caractéristiques de la maladie pulmonaire interstitielle, telles que les lignes B et les consolidations sous-pleurales.

Les résultats de la TDM et de l'échographie semblent superposables ; la TDM semble être plus précise dans la détection des lésions intra-parenchymateuses apicales, tandis que l'échographie permet d'identifier les plus petites lésions sous-pleurales et les épanchements pleuraux. La sensibilité aux lésions sous-pleurales augmente lorsqu'une sonde linéaire est utilisée. Les principaux résultats échographiques comprennent des lignes B isolées ou confluentes et un épaississement de la ligne pleurale irrégulier ou interrompu avec bronchographie aérodynamique dynamique [65]. La plupart de ces signes pathologiques se

situent dans les zones inférieures et postérieures. Il est possible de scanner en mode Doppler couleur afin de détecter un apport sanguin réduit dans les lésions (généralement augmenté dans d'autres maladies inflammatoires) [75].

L'approche échographique peut permettre d'évaluer l'évolution de la maladie, d'un motif interstitiel focal au "poumon blanc" avec des preuves souvent de consolidation sous-pleurale. Elle doit être réalisée dans les 24 premières heures chez le suspect et toutes les 24/48 heures et peut être utile pour le suivi des patients, le choix du réglage de la ventilation mécanique et pour l'indication de la position couchée.

En résumé, au cours de l'évolution de la maladie, il est possible d'identifier la première phase avec des zones focales de lignes B fixes, une phase d'augmentation numérique des lignes B jusqu'au poumon blanc avec de petits épaissements sous-pleuraux, et des progrès supplémentaires jusqu'à preuve des consolidations postérieures [1].

## **V. Traitement**

### **1. Traitement non spécifique**

#### **1.1. Le traitement symptomatique de l'hyperthermie**

Repose en premier sur la prise du paracétamol avec une surveillance de l'hydratation [130].

La posologie du paracétamol pour l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans (plus de 50 kg) est de 500 à 1 000 mg maximum par prise, une à trois fois par jour, sans dépasser 3 g par jour. 60 mg par kg et par jour, à répartir en quatre prises, soit environ 15 mg par kg toutes les six heures sans dépasser quatre prises par jour pour un enfant moins de 15 ans (moins de 50 kg) [63].

Le paracétamol est une molécule très bien tolérée, qui entraîne peu d'effets indésirables lorsqu'elle est utilisée à faible dose thérapeutique. Seuls de très rares cas d'hypersensibilité, mais aussi de leucopénie, de thrombopénie et de neutropénie ont été observés.

Des accidents de surdosage, sont très souvent rapportés avec le paracétamol. Le surdosage se traduit par une accumulation de métabolites à forte toxicité hépatique conduisant, dans les cas les plus extrêmes, à une insuffisance hépatique fatale [131].

## **1.2. L'antibiothérapie :**

La prise d'antibiotiques n'est pas nécessaire pour un cas de Covid-19 simple sans critère de gravité ou de comorbidité, les co-infections bactériennes étant rares [132]. Elle ne sera envisagée qu'en présence d'une pneumopathie associée à une prise en charge en réanimation [3],[4].

D'une manière générale, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande de ne pas prescrire d'antibiotiques chez un patient présentant des symptômes rattachés à une COVID-19 confirmée, en dehors de la présence d'un autre foyer infectieux.

### **1.2.1. Antibiothérapie probabiliste chez le patient hospitalisé**

En secteur d'hospitalisation conventionnelle, il n'y a pas d'indication à prescrire une antibiothérapie dans l'attente des résultats microbiologiques et radiographiques, en l'absence de critère de gravité ou de comorbidité.

En revanche, une antibiothérapie probabiliste peut être mise en route en attendant les résultats :

Chez les patients en présence de comorbidité : amoxicilline-acide clavulanique 1 g x 3/j (si allergie vraie pristinamycine 1 g x 3/j) ;

S'il existe des critères de gravité : céfotaxime 1 g x 3/j associée à spiramycine (3 MUI x 3/j) en cas d'allergie vraie aux bêtalactamines, lévofloxacine 500 à 1000 mg/j.

### **1.2.2. Prise en charge des signes de surinfection**

Une fois le diagnostic de COVID-19 confirmé, il n'y a pas d'indication à initier ou poursuivre une antibiothérapie.

En présence de signes de surinfection, un bilan microbiologique voire une TDM peuvent être réalisés ; selon les résultats, une antibiothérapie peut être débutée, par amoxicilline/acide clavulanique 1 g x 3/j (si allergie vraie pristinamycine 1 g x 3/j) ou céphalosporines de 3e génération (C3G) en première intention.

### **1.2.3. Antibiothérapie chez les patients COVID-19 en réanimation**

Chez les patients hospitalisés en réanimation pour une forme grave suspectée ou confirmée de COVID-19, une antibiothérapie probabiliste après réalisation de prélèvements bactériologiques doit être discutée dans les situations suivantes :

- Présence d'une symptomatologie clinique et radiologique évoquant une co-infection bactérienne ;
- Détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique invasive ;
- Critères de choc septique (vasopresseurs et lactatémie supérieure à 2 mmol/L) avant documentation microbiologique.

La durée d'une antibiothérapie pour co-infection/surinfection bactérienne documentée d'évolution favorable chez un patient hospitalisé en réanimation ne doit pas dépasser 7 jours conformément aux recommandations.

Les schémas suivants d'antibiothérapie sont recommandés :

- Antibiothérapie type pour une "infection communautaire" : bêtalactamine de type céfotaxime ou association amoxicilline/clavulanate et un macrolide si absence de facteur de risque ;
- Antibiothérapie type pour une "infection associée aux soins" : bêtalactamine à activité anti *P. aeruginosa* (ceftazidime, céfépime, pipéracilline/tazobactam ou carbapénème) associé, en cas de choc, à un aminoside ou une fluoroquinolone pour une durée maximale de 3 jours si présence au moins d'un des critères de risque [133].

### **1.3. Traitement anticoagulant :**

Particulièrement fréquents ont été rapportés chez les patients atteints de la Covid-19, notamment en USI. Cela a conduit les sociétés savantes à préconiser une thromboprophylaxie systématique chez les personnes hospitalisées [134].

Un traitement anticoagulant est recommandé chez les patients atteints de COVID-19 à un stade précoce, en particulier lorsque la valeur du D-dimère est 4 fois supérieure à la normale. L'infection, l'inflammation et d'autres facteurs liés à la maladie peuvent entraîner une suractivation de la coagulation, augmentant le risque d'événements ischémiques augmentés et de coagulation intravasculaire disséminée [135].

Chez les patients hospitalisés avec COVID-19, la prévention de la maladie thromboembolique par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est l'option de choix ou par l'héparine non fractionnée (HNF) en cas d'IR selon la clairance de la créatinine (Clcr), mais il est vraisemblable que les posologies validées en médecine soient fréquemment insuffisantes, et notamment dans les formes sévères et en cas d'obésité.

La surveillance biologique, en particulier des paramètres de l'hémostase, est une aide pour le traitement des patients, puisque certaines anomalies (notamment l'augmentation de la concentration des D-Dimères) sont associées aux formes cliniques les plus sévères et à un risque thrombotique majoré. Le dépistage précoce de ces anomalies potentiellement prédictives peut donc contribuer à une prescription optimisée du traitement anticoagulant. Dans ce contexte, et malgré l'absence de données probantes publiées, le GIHP (Groupe d'intérêt en Hémostase Périopératoire) et le GFHT (Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose), ont rédigé des propositions sur la prévention de la maladie thromboembolique et les modalités de suivi biologique de l'hémostase chez les patients avec COVID-19 hospitalisés afin d'apporter rapidement une aide à la décision.

### **1.3.1. Facteurs de risques (FDR) thrombotiques surajoutés à la Covid-19**

- Un cancer actif (traitement au cours des 6 derniers mois),
- Des antécédents personnels récents (< 2 ans) d'évènement thromboembolique.
- D'autres facteurs de risque peuvent être considérés (âge >70 ans, alitement prolongé, postpartum, contraception orale combinée...).

### **1.3.2. Les facteurs de risque thrombotiques qui paraissent déterminants lors d'un COVID-19**

La sévérité du COVID-19 reflétée par :

- L'intensité du traitement : absence d'oxygénothérapie (O2), oxygénothérapie standard, oxygénothérapie nasale à haut débit (ONHD) ou ventilation artificielle.
- IMC

### **1.3.3. Niveaux de risque thromboembolique.**

- Risque faible : patient non hospitalisé avec  $< 30 \text{ kg/m}^2$  sans FDR surajouté.
- Risque intermédiaire : IMC  $< 30 \text{ kg/m}^2$  avec ou sans FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation artificielle.
- Risque élevé :
  - IMC  $< 30 \text{ kg/m}^2$  avec ou sans FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle
  - IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$  sans FDR surajouté
  - IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$  avec FDR surajouté, sans nécessité d'OHND ni de ventilation artificielle
- Risque très élevé : IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$  avec FDR surajouté, sous ONHD ou ventilation artificielle.

### **1.3.4. Surveillance l'hémostase des patients hospitalisés avec covid-19**

Contrôler au minimum toutes les 48h les paramètres d'hémostase suivants : numération plaquettaire, TP, Le temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène, et D-Dimères.

Dans les cas sévères, en cas d'aggravation clinique, de thrombopénie et/ou de diminution de la concentration de fibrinogène, contrôler aussi pour le diagnostic d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) la concentration des monomères de fibrine (si dosage disponible), des facteurs II et V, et de l'antithrombine ou inhabituelles thromboses de filtre d'épuration extra-rénale - Syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité (par ex : fibrinogène  $> 8 \text{ g/L}$  ou D-Dimères  $> 3 \mu\text{g/ml}$  ou  $3000 \text{ ng/ml}$ ).

### **1.3.5. Traitement anticoagulant chez les patients avec covid-19**

- Chez tous les patients hospitalisés, il est proposé de relayer les traitements anticoagulants oraux, (risque d'instabilité et interactions médicamenteuses), par une héparinothérapie curative.
- En fonction du risque thromboembolique, l'obésité, et marqueurs biologiques notamment la concentration des D-dimères plusieurs protocoles d'anticoagulation sont proposés (Tableau 1).

- La durée et l'intensité de la thromboprophylaxie seront réévaluées en fonction de la sévérité de l'infection et des facteurs de risque

**Tableau II: Anticoagulation chez les patients Covid-19 positifs [134].**

Situation	Anticoagulation
Risque thrombotique intermédiaire	- HBPM : enoxaparine 4000 UI/24h ou tinzaparine 3500 UI/24h. - Si IR (Clcr < 30ml/min) : HNF : la calciparine ou comme alternative enoxaparine 2000 UI/24h pour une Clcr entre 15 et 30 ml/min.
Risque thrombotique élevé	- Prophylaxie renforcée par HBPM : enoxaparine 4000 UI/12h ou 6000 UI/12h si poids > 120 kg. - Si IR (Clcr < 30ml/min), il est proposé de prescrire une HNF à la dose de 200 UI/kg/24h.
Risque thrombotique très élevé	- Héparinothérapie curative par une HBPM, par exemple enoxaparine à la dose de 100 UI/kg/12h SC, ou par HNF à la dose de 500 UI/Kg/24h en cas d'IR sévère.
Chez tous les patients obèses (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )	- L'énoxaparine 4000 UI/12h ou 6000 UI/12h si poids > 120 kg. - Avec un FDR surajouté et ONHD ou ventilation artificielle : enoxaparine 100 UI/kg /12h sans dépasser 10 000 UI/12h ou HNF 500 UI/kg/24 h
En cas de syndrome inflammatoire ou d'hypercoagulabilité marqués (fibrinogène > 8 g/L ou D-dimères > 3 µg/ml ou 3000 ng/ml) ou d'augmentation rapide de la concentration des D-Dimères	- Une héparinothérapie curative est proposée même en l'absence de thrombose clinique en tenant compte du risque hémorragique.

## 2. Traitement spécifique curatif

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN qui se fixe à un récepteur cellulaire (via une protéine de fusion, la protéine S). Chez l'homme, l'ECA2 jouait le rôle de récepteur à coronavirus. Une fois dans la cellule, le virus libère son ARN viral et détourne la machinerie cellulaire à son profit. Les virus nouvellement synthétisés quittent la cellule pour en infecter d'autres, en déclenchant une réaction immunitaire et inflammatoire importante.

Quatre cibles potentielles de traitement se dégagent :

**Tableau III: Cibles potentielles de traitement covid-19 [1],[2].**

<b>Cible</b>	<b>Molécules</b>
➤ L'entrée du virus dans la cellule :	Des données in vitro suggèrent que la chloroquine ou l'HCQ, en s'opposant à la glycosylation d'ECA2, pourraient empêcher la pénétration des SARS-CoV
➤ Le clivage et l'assemblage des protéines virales	Il s'agit de la piste des inhibiteurs des protéases utilisées dans le cadre de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) lopinavir notamment.
➤ La réplication virale	En bloquant l'ARN-polymérase qui permet au virus de reproduire son matériel génétique, cette recherche concerne le remdésivir
➤ La réaction immunitaire liée à la production massive de cytokines	L'HCQ à nouveau, les corticoïdes, les INF et le tocilizumab pourraient théoriquement être utiles

## **2.1. Agents antiviraux**

### **2.1.1. La chloroquine et l'hydroxychloroquine**

#### **2.1.1.1 Mécanisme d'action potentiel**

La chloroquine (Nivaquine®) et son dérivé l'HCQ (Plaquenil®) sont des médicaments anciens aux propriétés antipaludiques, dont l'utilisation a été progressivement restreinte avec l'apparition de souches de *Plasmodium falciparum* résistantes à la chloroquine. Ils ont également une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice en régulant la production de TNF $\alpha$ , d'INF et de certaines cytokines. Ces propriétés valent à l'HCQ d'être indiqué dans certaines maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus. [138],[139].

Diverses études ont démontré l'activité in vitro de la chloroquine et dans des modèles animaux contre le SARS-CoV [137], [140] et la grippe aviaire [141].

L'activité antivirale des dérivés de la chloroquine contre le SARS-CoV2 a été identifiée in vitro très tôt [142] Sur cette base, la chloroquine et l'HCQ ont été rapidement introduits dans des essais cliniques, et les rapports préliminaires suggéraient une amélioration de la clairance virale et des résultats cliniques chez les patients COVID-19 recevant une cure de 10 jours d'HCQ [143].

Par ailleurs, ces médicaments ont montré depuis plusieurs décennies une activité inhibitrice sur la réplication de nombreux virus [144]. Bien que le mécanisme de ces propriétés antivirales ne soient pas complètement compris, la chloroquine et l'HCQ sont des bases faibles et qui s'accumulent au niveau des lysosomes, modifient leur pH, et interfèrent avec certaines enzymes. Elles ont la capacité d'inhiber l'entrée dépendante de pH de certains virus dans les cellules hôtes, ou encore de bloquer la réplication de virus enveloppés en inhibant la glycosylation de protéines d'enveloppe[140] et ils ont aussi une activité immunomodulatrice.

Les effets immunomodulateurs de l'HCQ sont bien établis et peuvent renforcer son effet thérapeutique dans le COVID-19 compliqué par l'activation des macrophages et la tempête de cytokines [145]. L'alcalinisation des endosomes réduit la protéolyse, la chimiotaxie, la phagocytose, le recyclage des récepteurs et interfère avec le traitement des épitopes présentés par les cellules présentatrices d'antigène [146]. Cela contribue globalement au blocage des voies pro-inflammatoires et diminue le TNF, l'IL-6, surtout lorsque la balance cytokinique est en

faveur du TNF et en défaveur initiale de l'IL-10. De plus, empêchant l'acidification des lysosomes, l'HCQ altère l'autophagie cellulaire, une étape critique pour l'activation de l'immunité innée et adaptative [147]. Enfin, l'HCQ a des effets antithrombotiques, qui peuvent être bénéfiques dans le COVID-19, où les stimuli inflammatoires et les lésions endothéliales activent la coagulation et favorisent la formation de micro-thrombus [148],[149].

### **2.1.1.2 Posologie**

Selon des données in vitro Les posologies suggérées sont de 500 mg deux fois par jour pour la chloroquine et de 200 mg deux fois par jour pour l' HCQ. Pour un traitement optimal, une dose de charge doit être administrée et suivie d'une dose d'entretien [150].

Dans une étude pharmacocinétique portant sur 13 patients gravement malades, un schéma posologique de 200 mg trois fois par jour n'était pas approprié pour atteindre un niveau sanguin cible supposé de 1 à 2 mg / L [151].

L' HCQ a été testé dans l'essai européen Discovery , cet essai inclut des patients hospitalisés recevant une dose de charge de 400 mg 2 fois par jour à J1 puis une dose quotidienne de 400 mg en une prise par jour pendant 9 jours.

Le HCSP rappelle que la posologie maximale de l' HCQ selon l'autorisation de mise sur le marché est de 600 mg par jour pour un adulte car il peut exposer les patients à des effets indésirables potentiellement graves [152].

### **2.1.1.3 Contre-indication**

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de :

- Hypersensibilité aux substances actives.
- Rétinopathies.
- Enfant de moins de 6 ans.
- En association avec les médicaments qui contient du citalopram, de l'escitalopram, de l'hydroxyzine, de la dompéridone ou de la pipéraquline.
- Allaitement.

#### **2.1.1.4 Effets secondaires et précautions**

Si elle est relativement bien tolérée aux doses utilisées en prévention du paludisme (100 mg/j), la chloroquine présente un certain nombre d'effets indésirables dose-dépendants. Les plus fréquents sont :

- Des douleurs abdominales ou des diarrhées, décrites chez près de 10 % des patients, ainsi que des prurits et éruptions cutanées.
- Des céphalées, sensations vertigineuses et acouphènes sont également possibles.
- Des effets indésirables psychiatriques sont également rapportés, allant des troubles anxieux et insomnies à des décompensations psychotiques. Les effets psychotiques (hallucinations, délires) semblent plus fréquents que les troubles thymiques (dépression).

Dans le contexte actuel, avec le caractère anxiogène de l'épidémie et le confinement de la population, ces effets indésirables sont potentiellement plus susceptibles d'apparaître [153], [154].

- Des effets indésirables cardiaques bien connus, liés à leur effet inhibiteur des canaux potassiques, cet effet expose à un risque de prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTc) de l'électrocardiogramme (ECG) [155].

Bien que cette toxicité soit dose-dépendante et donc plus fréquente en cas de surdosage, des cas d'arythmies graves ont été rapportés à dose thérapeutique. Parmi les facteurs de risque d'allongement du QT figurent une fréquence cardiaque lente (< 55 bpm), le sexe féminin [156], mais surtout l'hypokaliémie et l'association à d'autres médicaments allongeant le QTc, comme les macrolides [157],[158].

L'hypokaliémie est souvent présente chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, peut-être à cause du tropisme particulier du SARS-CoV-2 vis-à-vis de l'enzyme de conversion ECA2 [159] mais aussi des diarrhées et vomissements qui peuvent accompagner l'infection. Il est donc essentiel de surveiller la kaliémie et de corriger toute hypokaliémie avant d'administrer l' HCQ, elle-même pouvant entraîner des diarrhées. De même, l'association d'azithromycine (qui allonge le QT) à l'HCQ justifie une surveillance renforcée, avec la réalisation d'un ECG si possible avant le début du traitement, et dans les 3-4 h suivant la première administration ; puis 2 fois par semaine pendant la durée du traitement ou en cas de symptôme évoquant un trouble

du rythme cardiaque.

- Le risque de rétinopathie, qui pourrait atteindre jusqu'à 8 % des patients traités, notamment lorsque la dose est élevée (> 5 mg/kg) ou le traitement prolongé (> 5 ans) [160].

- Des hypoglycémies ont été observées sous traitement. Un dosage de la glycémie doit être réalisé en cas de signes pouvant traduire un hypoglycémie tels que : malaise, sueurs, palpitations, tremblements, pâleur [153].

## **2.1.2. L'azithromycine**

### **2.1.2.1 Mécanisme d'action**

L'azithromycine est un antibiotique macrolide à large spectre avec une longue demi-vie et un grand volume de distribution. Il est principalement utilisé pour le traitement des infections bactériennes respiratoires, entériques et génito-urinaires. L'AZ n'est pas approuvée pour le traitement des infections virales, et il n'y a pas de preuves cliniques bien contrôlées, prospectives et randomisées pour soutenir le traitement AZ dans la COVID-19. Néanmoins, des rapports anecdotiques indiquent que certains hôpitaux ont commencé à inclure l'azithromycine en association avec l' HCQ ou la chloroquine pour le traitement du COVID-19 [161].

De nombreuses études ont rapporté une activité antivirale in vitro de l'AZ contre des agents pathogènes viraux y compris le SARS-CoV-2 [162].

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour les propriétés antivirales putatives observées avec AZ. La maturation et la fonction de l'endosome nécessitent un environnement acide. L'AZ est une base faible et s'accumule préférentiellement de manière intracellulaire dans les vésicules endosomales et les lysosomes, ce qui pourrait augmenter les niveaux de pH et potentiellement bloquer l'endocytose et / ou l'excrétion génétique virale des lysosomes, limitant ainsi la réplication virale [163].

Un environnement acide est également nécessaire pour le décapage des virus enveloppés tels que la grippe et le VIH [164] et un mécanisme similaire est plausible pour les coronavirus, également les virus enveloppés. Ces mécanismes ont également été proposés pour l'effet antiviral noté avec l'HCQ et la CQ[165]; en fait, les preuves suggèrent que l'AZ provoque une altération de l'acidification plus grave que la CQ [166].

Les effets antiviraux putatifs de l'AZ peuvent également être médiés par une amplification globale des réponses antivirales médiées par la voie de l'interféron de l'hôte conduisant à une réduction de la réplication virale comme il peut aider à prévenir une infection bactérienne secondaire [167].

Cependant, l'AZ possède également des propriétés anti-inflammatoires qui le rendent particulièrement utile pour le traitement des infections à composante inflammatoire comme la maladie Covid-19 [168].

### **2.1.2.2 Contre-indication**

Ce médicament est contre indiqué en cas :

- Hypersensibilité à l'azithromycine ou à tout autre macrolide
- Association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle dihydroergotamine, ergotamine, le cisapride et avec la colchicine
- Insuffisance hépatique ou cholestase sévères

### **2.1.2.3 Effets indésirables**

Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs notamment la diarrhée, les vomissements, les nausées, douleurs abdominales.

Des maux de tête et des anomalies de la numération formule sanguine sont aussi fréquents.

Des effets indésirables très rares, mais potentiellement graves comme les réactions allergiques et cutanées, la diarrhée importante et les troubles du rythme cardiaque [169].

### **2.1.2.4 Précautions d'emploi**

Des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été observés lors du traitement avec les macrolides, dont l'AZ. Par ailleurs, l'emploi de l'AZ en association avec l'HCQ dans le cadre de la maladie Covid-19, doit faire l'objet d'une surveillance clinique et électrocardiographique régulières chez les patients avec antécédents cardiaques. Ce risque est majoré dans le contexte d'infection à Covid-19 souvent accompagné

d'une hypokaliémie profonde [170].

### **2.1.3. Lopinavir/ritonavir**

#### **2.1.3.1 Mécanisme d'action**

Le médicament antirétroviral lopinavir est un inhibiteur de protéase, largement utilisé pour le traitement du VIH et est un candidat potentiel pour le traitement du COVID-19. Le lopinavir est formulé en association avec un autre inhibiteur de protéase, le ritonavir). Le ritonavir inhibe l'enzyme métabolisant le cytochrome P450 3A et augmente donc la demi-vie du lopinavir

Le virus SARS-CoV-2 est un bêta-coronavirus à ARN simple brin, similaire au SARS-CoV et au MERS-CoV. Ces virus pénètrent dans les cellules hôtes et se répliquent, produisant des brins contenant plusieurs copies du matériel génétique viral (ARN). Les brins de matériel génétique s'accumulent à la périphérie de la cellule, prêts à être clivés, emballés et préparés pour la libération de la cellule hôte. L'enzyme protéase de type 3-chymotrypsine (3CL pro) joue un rôle crucial dans le traitement de l'ARN viral. Comme le lopinavir est un inhibiteur de protéase, il peut inhiber l'action de 3CL pro , perturbant ainsi le processus de réplication virale et de libération par les cellules hôtes [171].

La combinaison est largement disponible et les profils d'interaction médicamenteuse et de sécurité sont bien établis. L'efficacité du lopinavir / ritonavir contre le SARS-CoV a été démontrée [172] et ces médicaments semblent également réduire la charge virale chez les patients atteints de COVID-19 [173],[174].

Plusieurs essais ont testé ce traitement et ont montré que chez les patients hospitalisés avec COVID-19, le lopinavir/ritonavir n'a pas été associé à une réduction de la mortalité à 28 jours, de la durée de l'hospitalisation ou du risque d'évolution vers une ventilation mécanique invasive [175][176]

Ces résultats n'appuient pas l'utilisation du lopinavir/ritonavir pour le traitement des patients hospitalisés atteints de COVID-19 [177].

### **2.1.3.2 Posologie**

La posologie suggérée est de 400/100 mg deux fois par jour ; l'ajustement basé sur le taux de filtration glomérulaire n'est pas nécessaire.

### **2.1.3.3 Contre-indication**

Le lopinavir/ritonavir est contre-indiqué dans la porphyrie et la prudence est recommandée chez les patients atteints d'hémophilie, de troubles de la conduction cardiaque, de pancréatite, les patients à risque accru de maladie cardiovasculaire et ceux présentant une cardiopathie structurelle.

### **2.1.3.4 Effets indésirables**

- Les effets secondaires courants comprennent les troubles gastro-intestinaux, en particulier la diarrhée et les nausées.
- Une dyslipidémie, une pancréatite et des troubles hépatiques ont également été rapportés, la surveillance des transaminases est souvent utile [77],[171].

### **2.1.3.5 Interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses avec le lopinavir sont fréquentes en raison de leur inhibition du cytochrome P450, ce qui peut entraîner une augmentation des taux de médicaments co-administrés métabolisés par cette enzyme. Les médicaments qui interagissent avec le lopinavir et qui sont couramment utilisés en soins primaires comprennent la simvastatine, les contraceptifs oraux combinés, les antiépileptiques et la fluticasone en inhalation [171].

## **2.1.4. Le remdesivir**

### **2.1.4.1 Mécanisme d'action :**

Comme d'autres virus à ARN, le SARS-CoV-2 dépend d'un complexe enzymatique la RdRp pour la réplication génomique, qui peut être inhibée par une classe de médicaments appelés analogues nucléosidiques (Figure 15) [178].

Le remdesivir est un promédicament d'un analogue de l' adénosine triphosphate (ATP), possédant une activité antivirale potentielle contre une grande variété de virus à ARN. Lors de l'administration, le remdesivir, en tant que promédicament, est métabolisé en sa forme active GS-441524 . En tant qu'analogue de l' ATP , le GS-441524 entre en compétition avec l' ATP pour l'incorporation dans l'ARN et inhibe l'action de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral. Cela entraîne la fin de la transcription de l'ARN et diminue la production d'ARN viral [179].

## Le Remdesivir : comment il s'attaque à un virus

Les résultats publiés le 29 avril d'un essai clinique sur des patients atteints de Covid-19 ont montré des rétablissements 30 % plus rapides que pour des patients placés sous placebo

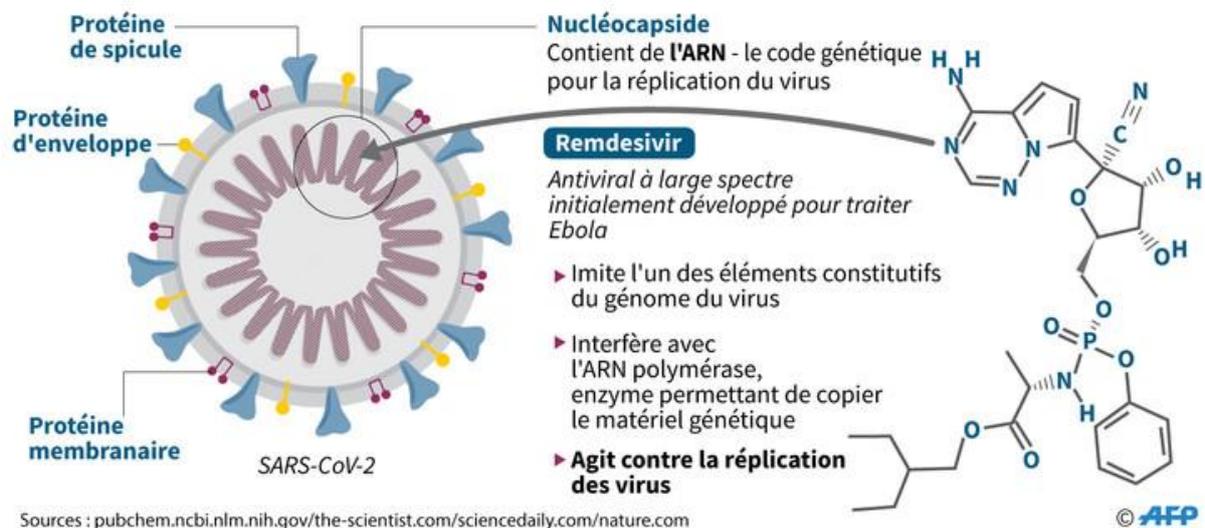


Figure 15 : Mécanisme d'action du remdesivir [180],[181].

Le remdesivir a été utilisé avec succès chez plusieurs patients atteints de COVID-19 en Chine [182]. En tant qu'analogue nucléotidique. Le remdesivir a été signalé comme actif dans les études précliniques sur les infections par le SARS-CoV et le MERS-CoV en agissant sur la polymérase virale des coronavirus [183]. Une étude nord-américaine du MERS-CoV chez la souris a montré l'efficacité du remdesivir pour réduire la charge virale et améliorer les paramètres de la fonction pulmonaire [184].

Fin avril, une étude randomisée contrôlée multicentrique *versus* placebo publiée dans le *Lancet* ne relevait pas de bénéfice sur la survie. Cependant, elle n'avait pas pu inclure suffisamment de patients et avait été arrêtée prématurément [185]. Le 22 mai, les résultats préliminaires d'une seconde étude randomisée contrôlée sur 1063 patients montraient une réduction de la durée de guérison clinique chez les sujets nécessitant une oxygénothérapie (onze jours *versus* quinze pour le groupe placebo) [186]. Néanmoins, la différence de mortalité observée n'était pas statistiquement significative et l'essai ayant été arrêté prématurément, il n'était pas possible de conclure sur ce point. Cette étude a néanmoins conduit la Food and Drug Administration (FDA) à attribuer au remdésivir une autorisation d'utilisation d'urgence pour les formes graves de Covid-19.

Remdesivir a une autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA pour une utilisation chez les adultes et les enfants avec COVID-19 suspecté ou confirmé à l'hôpital avec une SpO<sub>2</sub> ≤94%.

#### **2.1.4.2 Posologie**

L'autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA suggère une dose de charge de 200 mg une fois par jour chez les patients ≥ 40 kg suivie d'une dose d'entretien de 100 mg une fois par jour et 5 mg / kg une fois par jour chez les patients de 3,5 kg à moins de 40 kg suivi de 2,5 mg / kg une fois par jour.

Les patients ne nécessitant pas de ventilation mécanique invasive ou d'oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) doivent être traités pendant 5 jours (y compris la dose de charge au jour 1), jusqu'à 10 jours s'ils ne font pas d'amélioration. Les patients nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO doivent être traités pendant 10 jours [187].

#### **2.1.4.3 Contre-indication**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

#### **2.1.4.4 Effets indésirables**

L'effet indésirable le plus fréquent chez les volontaires sains est l'augmentation des transaminases. L'effet indésirable le plus fréquent chez les patients atteints de la COVID-19 est la nausée [187].

## **2.2. Les agents immunomodulateurs**

Les antiviraux sont les plus susceptibles de prévenir l'aggravation des cas légers de COVID-19, des stratégies adjuvantes seront particulièrement nécessaires dans les cas sévères. Les infections à coronavirus peuvent provoquer des réponses immunitaires aberrantes et excessives, associées à des lésions pulmonaires graves. Comme pour le SARS et le MERS, certains patients atteints de COVID-19 développent un SDRA, souvent associé à une tempête de cytokines cela se caractérise par une augmentation des concentrations plasmatiques de diverses interleukines, chimiokines et protéines inflammatoires [188].

Les agents immunomodulateurs sont plus susceptibles d'être intéressants dans la phase secondaire de l'infection, notamment lors de l'état hyperinflammatoire induit par le virus.

Diverses thérapies visent à limiter les lésions des structures alvéolocapillaires causées par la dérégulation des réactions pro-inflammatoires des cytokines et des chimiokines tels que les corticoïdes et les anti-interleukines...

### **2.2.1. Les corticoïdes**

#### **2.2.1.1 Mécanisme d'action :**

Les corticoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être bénéfiques lors de l'inflammation systémique dérégulée.

En cas d'aggravation secondaire caractérisée par un SDRA chez un patient hospitalisé en réanimation lorsqu'il n'y a plus d'excrétion virale, Cependant, le HCSP a souligné que l'utilisation de dexaméthasone ou de méthylprednisolone pourrait être discutée au cas par cas, en s'assurant de l'absence de co-infection.

Le HCSP recommande l'application du protocole Recovery :

- 6 mg/jour de dexaméthasone pendant 10 jours.
- À défaut, la méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j.
- Enfin en dernier recours d'hydrocortisone à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours, en prévoyant une décroissance progressive en trois ou quatre jours.

Débuté au bon moment, le traitement par corticoïdes semblait permettre une réduction de la durée de ventilation mécanique et de la mortalité. Les investigateurs de l'essai britannique Recovery ont annoncé qu'un traitement de dix jours à base de 6 mg de dexaméthasone (par comparaison à un placebo) réduisait d'un tiers la mortalité chez des patients ventilés et de 20 % celle des patients non intubés, mais placés sous oxygène. En revanche, aucun bénéfice n'était identifié chez les sujets qui ne nécessitaient pas d'assistance respiratoire et dans le cas d'une infection active [189].

Les corticoïdes pris au long cours dans le cadre du traitement d'une infection chronique, y compris par voie inhalée, ne doivent pas être interrompus afin de ne pas décompenser l'infection en question [136].

L'essai RECOVERY est la preuve disponible la plus solide pour l'utilisation de glucocorticoïdes dans le traitement du COVID-19 et a abouti à l'autorisation de la dexaméthasone pour une utilisation chez les patients atteints de COVID-19 qui subissent une assistance respiratoire [189],[190].

### **2.2.1.2 Posologie**

6 mg/jour de dexaméthasone pendant 10 jours, et à défaut, l'utilisation de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j ou enfin en dernier recours d'hydrocortisone à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours [189].

### **2.2.1.3 Contre-indication**

La dexaméthasone est contre-indiquée en présence d'une infection fongique, de glaucome, de syndrome de Cushing, d'ulcère gastrique ou duodénal, de certaines infections virales (varicelle, herpès génital) et chez les patients ayant un antécédent d'allergie ou d'intolérance à ce médicament ou les constituants

Il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue pour une corticothérapie d'indication vitale [191].

#### **2.2.1.4 Effets indésirables**

- Réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques, urticaire, bronchospasmes, eczéma de contact.
- Désordres hydroélectrolytiques : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque congestive.
- Troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, atrophie corticosurrénalienne parfois définitive, diminution de la tolérance au glucose, révélation d'un diabète latent, arrêt de la croissance chez l'enfant, irrégularités menstruelles.
- Troubles musculosquelettiques : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire, ostéoporose, fractures pathologiques en particulier tassements vertébraux, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.
- Troubles digestifs : ulcères gastroduodénaux, perforations et hémorragies digestives, des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant.
- Troubles cutanés : acné, purpura, ecchymose, hypertrichose, retard de cicatrisation.
- Troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie, excitation...
- Troubles oculaires: certaines formes de glaucome et de cataracte [192].

Toutefois, dans le protocole de l'étude Recovery, l'équipe de recherche a rapporté que l'hyperglycémie était l'effet indésirable le plus souvent rapporté au cours d'essais cliniques réalisés avec des doses de dexaméthasone faibles à modérées. Par ailleurs, il est mentionné que la dexaméthasone a une activité minéralocorticoïde minimale et n'affecte pas l'équilibre d'eau et de sel,[191].

#### **2.2.2. Les anti-interleukines**

Les anti-interleukines sont des anticorps utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde. Le tocilizumab (ACTEMRA\*) et le sarilumab (KEVZARA\*) sont dirigés contre le récepteur de l'IL-6, tandis que l'anakinra cible le récepteur de l'IL-1. Les patients atteints de Covid-19 sévères développent une réponse immunitaire et inflammatoire exagérée et dérégulée, dans laquelle l'IL-6 jouerait un rôle essentiel et dont la concentration était corrélée à la sévérité de la maladie. Inhiber les cytokines inflammatoires pourrait donc permettre d'atténuer cette réaction [136].

### **2.2.2.1 Antagonistes des récepteurs de l'interleukine-6 : Le tocilizumab et le sarilumab :**

Le tocilizumab est un anticorps humanisé monoclonal qui cible le récepteur de l'IL-6. Il est prescrit dans le rhumatisme articulaire avec un profil d'innocuité favorable. Il est certain que le TOC doit être réservé aux patients atteints d'une maladie grave qui ont échoué à d'autres traitements. Néanmoins, certaines observations suggèrent que le traitement bloquant l'IL-6 administré en cas de maladies auto-immunes chroniques pourrait empêcher le développement de COVID-19 graves [193].

Une étude rétrospective non contrôlée a été publiée montrant des résultats encourageants chez 91% des 21 patients atteints de COVID-19 sévère et de niveaux élevés d'IL-6, avec amélioration de la fonction respiratoire, une diminution de la fièvre et une sortie d'hospitalisation réussie. La dose initiale est de 4 à 8 mg / kg, la posologie recommandée étant de 400 mg (perfusion sur plus d'une heure) [194].

Une vigilance concernant l'hépatotoxicité est nécessaire, bien que ce traitement soit généralement bien toléré. Le prix élevé de ce médicament représente une limite supplémentaire [195].

Concernant le sarilumab, une étude randomisée multicentrique en double aveugle a été lancée en mars dernier. Une première analyse des résultats ne montrait pas d'avantage clinique sur l'ensemble des patients sévères et critiques. De plus, quelques effets indésirables graves ayant été rapportés, conduisant à l'arrêt de l'essai [136].

### **2.2.2.2 Anakinra**

Il a été postulé que l'anakinra, un antagoniste du récepteur de l'IL-1 recombinant, pourrait aider à neutraliser l'état d'hyperinflammation lié au SDRA lié au coronavirus.

Une étude de cohorte (52 vs 44) a montré que les patients COVID-19 sévères traités par anakinra, administrés par voie sous-cutanée à une dose de 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours, puis de 100 mg par jour pendant 7 jours avaient une réduction significative du besoin pour la ventilation mécanique invasive ou la mort dans l'analyse multivariée. En outre, l'augmentation des aminotransférases hépatiques, la coagulopathie était similaire entre les patients sous anakinra et les patients témoins, et il est peu probable que l'anakinra puisse être

causée

En résumé l'anakinra a réduit à la fois le besoin de ventilation mécanique invasive dans les USI et la mortalité chez les patients atteints de formes sévères de COVID-19, sans effets secondaires grave [196].

### **2.2.3. L'interféron**

Les interférons sont les premières cytokines lors d'une infection virale et agissent sur l'immunité innée et adaptative. Les IFN recombinants ont été associés avec la ribavirine chez les patients atteints de Mers et de Sars. Les données *in vitro* sur le Sars-CoV et le Mers-CoV suggèrent une meilleure activité des IFN- $\beta$ , actuellement prescrits dans la sclérose en plaques, par rapport aux IFN- $\alpha$ , qui ont été recommandés sous forme inhalée par les autorités chinoises dans le cadre de la lutte contre la Covid-19 [195].

Une étude prospective randomisée réalisée chez des patients présentant des formes légères à modérées de Covid-19 a pour le moment été publiée ; elle a étudié l'administration sous-cutanée d'IFN- $\beta$ -1b associés à la ribavirine et au lopinavir-ritonavir versus ribavirine et lopinavir-ritonavir seuls. Le délai de séroconversion semblait réduit dans le groupe IFN (7 versus 12 jours). Le résultat sur les critères secondaires allait dans le sens d'une réduction du délai d'amélioration clinique (4 versus 8 jours) et une diminution de la durée d'hospitalisation [197].

Un essai clinique randomisé (ECR) en ouvert a recruté 81 patients atteints de COVID-19, 42 ont reçu de l'INF  $\beta$ -1a (12 millions d'UI / ml d'INF  $\beta$ -1a ont été injectés par voie sous-cutanée trois fois par semaine pendant deux semaines consécutives), 39 ont reçu uniquement la norme de soins (y compris d'autres médicaments antiviraux). Par rapport au groupe témoin, le groupe IFN avait significativement augmenté le taux de sortie au jour 14 (66,7% vs 43,6%) et une mortalité réduite à 28 jours (19% vs 43,6%). En outre, il n'y avait aucune différence dans le temps d'amélioration clinique) et la durée de la ventilation mécanique entre deux groupes. Le taux d'effets indésirables n'était pas différent entre les groupes. Mais des effets secondaires liés à l'injection sont encore survenus chez 8 (19%) du groupe IFN [198].

### **2.3. Le plasma convalescent :**

Le plasma convalescent est obtenu des patients guéris de la Covid-19. Il a été suggéré qu'il pourrait fournir une immunité passive par la transfusion d'anticorps dirigés contre le virus Sars-CoV-2. Il a déjà été utilisé dans le cadre d'autres infections respiratoires virales (Sars, grippe H1N1 et H5N1). Une méta-analyse issue d'études observationnelles a montré qu'il pourrait diminuer la mortalité [136], [199]. Même si le niveau de preuve reste faible, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a autorisé, en avril 2020, l'utilisation du plasma convalescent.

Un ECR (49 participants, dont 21 ont reçu du plasma de convalescence) a montré que les patients recevant du plasma de convalescence ont montré une durée d'infection réduite en 4 jours environ et un taux de mortalité moindre, 1/21 contre 8/28 dans le groupe témoin. De plus, tous les patients recevant du plasma de convalescence présentaient des taux élevés d'IgG et d'IgM SARS-CoV-2 3 jours après la transfusion plasmatique [200].

La disponibilité du plasma convalescent est limitée par ses modalités d'obtention. Les principaux effets secondaires rapportés sont des réactions d'hypersensibilité, des syndromes pseudo-grippaux ainsi que des œdèmes pulmonaires. Il faut également rappeler que la réaction immunitaire contre le SARS-CoV-2 ne fait pas uniquement intervenir l'immunité humorale, mais a aussi une composante cellulaire [136].

## **3. Supplémentation en vitamine C, vitamine D et le zinc**

### **3.1. Vitamine C**

La vitamine C, également connue sous le nom d'acide ascorbique est un nutriment hydrosoluble essentiel, requis comme cofacteur pour un certain nombre de réactions enzymatiques requises dans la biosynthèse de la noradrénaline, l'amidation des hormones peptidiques, l'hydroxylation du collagène, l'hydroxylation et la régulation du facteur inductible par l'hypoxie (HIF), la biosynthèse de la carnitine, la tyrosine métabolisme et déméthylation des histones [201].

L'acide ascorbique est une vitamine essentielle aux propriétés antivirales connues [202], il exerce ses propriétés antivirales, en soutenant l'activité des lymphocytes, ce qui augmente la production d'INF- $\alpha$ , la modulation de cytokines, ce qui réduit l'inflammation, l'amélioration de la dysfonction endothéliale et la restauration de la fonction mitochondriale [203],[204].

Il y a aussi des suggestions que la vitamine C peut être directement virucide [205]. Ces effets *in vitro*, constituent le reflet à la fois des concentrations supra-physiologiques d'ascorbate et de l'interaction entre la vitamine C et les milieux de culture contenant des métaux, tous deux pro-oxydants, générant des espèces réactives de l'oxygène [202].

Ses effets sur le système immunitaire pendant l'infection sont vastes et comprennent la promotion de la phagocytose et de la chimiotaxie des leucocytes et le développement et la maturation des LT. Il a également un rôle antioxydant homéostatique important, par lequel les phagocytes importent de la vitamine C oxydée (acide déhydroascorbique) et la vitamine C réduite (acide L-ascorbique) est régénérée en échange [206],[207]. Il y a aussi des spéculations selon lesquelles la vitamine C pourrait jouer un rôle dans la médiation de la réponse au stress corticosurrénalien, en particulier dans la septicémie [208].

La vitamine C et la vitamine E sont bien connues pour être des antioxydants puissants et des piègeurs de radicaux libres.

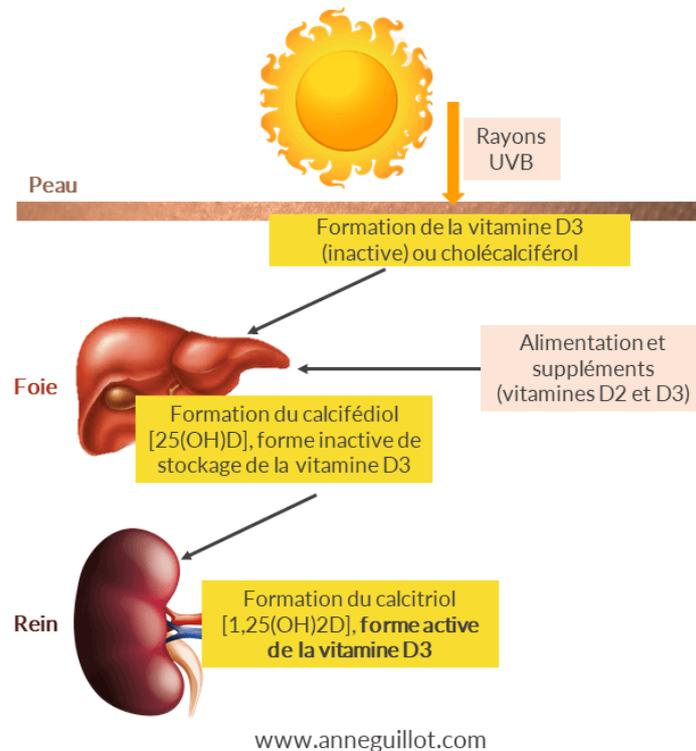
En raison de la courte demi-vie de la vitamine C dans le plasma, une dose élevée et une perfusion intraveineuse continue de vitamine C doivent être envisagées [209].

Les radicaux libres tels que le superoxyde, les radicaux hydroxyles, l'oxyde nitrique (NO) et le peroxy-nitrite sont des substances chimiques hautement actives qui réagissent facilement avec d'autres molécules. Ils sont exceptionnellement destructeurs, provoquant indistinctement la détérioration des protéines, la destruction de la membrane cellulaire, les dommages à l'ADN, la mort cellulaire et la défaillance d'organes. On sait que l'infection virale induit une production massive de radicaux libres [210].

### **3.2. Vitamine D**

La vitamine D sous sa forme naturelle, le cholécalciférol, est acquise par des sources alimentaires, telles que les poissons gras et les jaunes d'œufs, mais est également produite par synthèse *de novo* dans la couche basale et la couche spinosum de l'épiderme à l'aide de

déhydrocholestérol en présence d'ultraviolets B (Figure 16). Le cholécalciférol est ensuite hydroxylé sous ses formes biologiquement actives 25-hydroxyvitamine D (calcifédiol) et 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol).



**Figure 16 : Synthèse de la vitamine D [211].**

Au-delà de son rôle dans l'homéostasie minérale, des recherches récentes ont émergé concernant le rôle potentiel de la vitamine D en tant que régulateur du système immunitaire. En ce qui concerne l'étiologie infectieuse et immunitaire, la vitamine D a été associée à une gravité accrue de nombreuses infections virales, y compris le VIH [212].

La supplémentation en vitamine D a également été rapportée précédemment comme réduisant le risque d'infections aiguës des voies respiratoires supérieures, ce qui a conduit à supposer que la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la réponse au COVID-19 [213],[214].

La vitamine D aide à maintenir les jonctions serrées, les jonctions espacées et les jonctions adhérentes ce qui améliore l'intégrité pulmonaire [215].

La vitamine D renforce l'immunité innée cellulaire en partie grâce à l'induction de peptides antimicrobiens, y compris la cathélicidine humaine par la 1,25-dihydroxyvitamine D [216], [217]. Les cathélicidines présentent des activités antimicrobiennes directes contre un

spectre de microbes, y compris les bactéries Gram-positives et Gram-négatives, les virus enveloppés et non enveloppés et les champignons [219].

La vitamine D améliore également l'immunité cellulaire, en réduisant la tempête de cytokines induite par le système immunitaire inné comme observé chez les patients COVID-19 [41]. L'administration de vitamine D réduit l'expression des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$  et l'INF $\gamma$  et augmente l'expression des cytokines anti-inflammatoires par les macrophage [220],[221].

La vitamine D est un modulateur de l'immunité adaptative[222], il supprime les réponses médiées par les Th1, en réprimant principalement la production de cytokines inflammatoires IL-2 et d'INF $\gamma$  [223], favorise la production de cytokines par les Th2 qui suppriment les processus inflammatoires [224].

Les concentrations sériques de 25 (OH) D ont tendance à diminuer avec l'âge [225] ainsi qu'en hiver ces concentrations sont les plus faibles donc une supplémentation en vitamine D s'est avérée nécessaire dans la prévention et le traitement de la maladie COVID-19. L'objectif devrait être d'augmenter les concentrations de 25 (OH) D au-dessus de 40 à 60 ng/mL (100 à 150 nmol / L) [214].

### **3.3. Le Zinc**

Le zinc est un oligo-élément essentiel qui est crucial pour la croissance, le développement et le maintien de la fonction immunitaire

Étant un composant essentiel de nombreuses enzymes, telles que la superoxyde dismutase 1 et 3 [226], l'oligo-métal zinc est important pour le développement et le maintien des cellules immunitaires et autres [227]. Une carence en zinc est connue pour entraîner un dysfonctionnement de l'immunité humorale et à médiation cellulaire [228].

Comme le zinc est essentiel pour préserver les barrières tissulaires naturelles telles que l'épithélium respiratoire, empêchant l'entrée des agents pathogènes, pour un fonctionnement équilibré du système immunitaire et du système redox, une carence en zinc peut probablement être ajoutée aux facteurs prédisposant les individus à l'infection et à la progression néfaste du COVID -19. Enfin, en raison de ses propriétés antivirales directes, on peut supposer que l'administration de zinc est bénéfique pour la plupart de la population, en particulier ceux dont

le statut en zinc est sous-optimal [229].

### **Mécanisme d'action sur le SARS-CoV-2**

#### **• Le zinc protège le corps humain de la pénétration du virus**

Amélioration de la clairance ciliaire par augmentation du nombre, la longueur et la fréquence des battements des cils bronchiques [230],[231]. Ce qui améliore non pas seulement l'élimination des particules virales, mais réduit également le risque d'infections bactériennes secondaires [229].

Le zinc est essentiel pour préserver les barrières tissulaires car il intervient dans l'expression de protéines à jonctions serrées ce qui améliore l'intégrité pulmonaire [232].

Altération de l'expression de l'ECA sur les pneumocytes : L'ECA2, principalement exprimé sur les pneumocytes de type 2, est une métalloenzyme de zinc. l'expression d'ECA2 est régulée par Sirt-1 [233],[234]. Comme le zinc diminue l'activité de Sirt-1 [233], il pourrait diminuer l'expression d'ECA2 et donc l'entrée virale dans la cellule.

#### **• Le zinc inhibe directement la réplication virale**

Il a été suggéré que le zinc pouvait empêcher la fusion avec la membrane de l'hôte, diminuer la fonction de polymérase virale, altérer la traduction et le traitement des protéines, bloquer la libération de particules virales et déstabiliser l'enveloppe virale [235]–[237].

#### **• Le zinc équilibre la réponse immunitaire lors de maladies infectieuses**

Le zinc normalise dans divers cas le dépassement des réactions immunitaires et équilibre les rapports des différents types de cellules immunitaires. Le zinc empêche ainsi la production excessive des médiateurs inflammatoires et les produits réactifs d'oxygène et d'azote.

La supplémentation en zinc améliore la clairance mucociliaire, renforce l'intégrité de l'épithélium, diminue la réplication virale, préserve l'immunité antivirale, atténue le risque d'hyperinflammation, soutient les effets anti-oxydants et réduit ainsi les lésions pulmonaires et minimise les infections secondaires [229].

une carence en zinc était associée à des niveaux élevés de médiateurs pro-inflammatoires, à une augmentation des niveaux d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et à une prédisposition à une progression sévère des maladies inflammatoires, en particulier celles affectant les poumons, souvent réversibles par une supplémentation en zinc qui améliore ainsi les lésions pulmonaires en réduisant le recrutement et l'activité des neutrophiles [238]–[240].

#### **4. Thérapie respiratoire :**

Une oxygénothérapie sera nécessaire en cas d'hypoxie ( $\text{SaO}_2 < 93\%$ ) ou si des symptômes de détresse respiratoire deviennent évidents. L'oxygénothérapie est généralement administrée au moyen d'une canule nasale (à haut débit), d'un masque facial ou d'une ventilation non invasive (de préférence en utilisant un casque à pression positive continue ou une interface intégrale, en évitant un masque nasal et un oreiller nasal en raison du risque d'aérosol infecté [36],[241]–[243]. Le  $\text{SaO}_2$  artériel doit être surveillé en permanence pendant l'oxygénothérapie.

Si un niveau artériel d' $\text{O}_2$  suffisamment élevé ( $\text{SaO}_2$  93–96%) n'est pas atteint et si une lésion pulmonaire aiguë se développe (rapport de la pression artérielle partielle d'oxygène sur l'oxygène inspiré fractionné  $\leq 200$  mmHg), une ventilation mécanique invasive et une intubation sont nécessaires [241].

L'intubation trachéale ne doit pas être retardée chez les patients présentant un faible indice d'oxygénation, une aggravation des symptômes de détresse respiratoire ou une défaillance multiorganiques lors de l'administration d'un traitement non invasif à l' $\text{O}_2$  [241]–[245].

Des techniques avancées devraient être envisagées pour la ventilation mécanique invasive, comme la ventilation à pression et volume limitée, la pression positive de fin d'expiration, l'utilisation d'agents de blocage neuromusculaire et la mise en position couchée [246].

La plupart des patients gravement malades peuvent bien répondre à la position couchée, avec une augmentation rapide de l'oxygénation et de la mécanique pulmonaire [244],[245].

## **VI. Prévention**

### **1. Place de la prévention et stratégies**

COVID-19 est clairement une maladie grave de préoccupation internationale. Comme pour le SARS-CoV et le MERS-CoV, la perturbation de la chaîne de transmission est considérée comme essentielle pour arrêter la propagation de la maladie. Différentes stratégies devraient être mises en œuvre dans les établissements de soins de santé et aux niveaux local et mondial. Les établissements de soins de santé peuvent malheureusement être une source importante de transmission virale. Comme le montre le modèle du SARS, l'application du triage, le suivi des mesures correctes de contrôle des infections, l'isolement des cas et la recherche des contacts sont essentiels pour limiter la propagation du virus dans les cliniques et les hôpitaux [247].

Les cas suspects se présentant dans les établissements de santé avec des symptômes d'infections respiratoires (par exemple, écoulement nasal, fièvre et toux) doivent porter un masque facial pour contenir le virus et respecter strictement la procédure de triage. Ils ne devraient pas être autorisés à attendre avec d'autres patients recherchant des soins médicaux dans les établissements. Ils doivent être placés dans une pièce séparée, entièrement ventilée et à environ 2 m des autres patients avec un accès pratique aux fournitures d'hygiène respiratoire [248].

Dans un contexte communautaire, l'isolement des personnes infectées est la principale mesure pour interrompre la transmission. Par exemple, les mesures immédiates prises par les autorités sanitaires chinoises comprenaient l'isolement des personnes infectées et la mise en quarantaine des personnes suspectées et de leurs contacts étroits [249].

De plus, il est essentiel d'éduquer le public pour qu'il reconnaisse des symptômes inhabituels tels que la toux chronique ou l'essoufflement afin qu'il puisse consulter un médecin pour une détection précoce du virus. En cas de transmission communautaire à grande échelle, atténuer les rassemblements sociaux, la fermeture temporaire de l'école, l'isolement du domicile, la surveillance étroite de l'individu symptomatique, la fourniture de soutiens à la vie devrait également être appliquée.

Dans un contexte mondial, le verrouillage de la ville de Wuhan était l'une des mesures immédiates prises par les autorités chinoises et avait donc ralenti la propagation mondiale du COVID-19. Les voyages en avion devraient être limités pour les cas, sauf si des soins médicaux sévères sont nécessaires. La mise en place d'un contrôle ou d'un balayage de température est obligatoire à l'aéroport et à la frontière pour identifier les cas suspects. La recherche continue sur le virus est essentielle pour localiser la source de l'épidémie et fournir des preuves d'une future épidémie [250].

## **2. Mesures préventives au quotidien**

Il existe un certain nombre de mesures pour empêcher la propagation de l'infection par la COVID-19 [52],[251],[252], notamment :

- Ne vous touchez pas les yeux, le nez ou la bouche
- Ne pas entrer en contact étroit avec des personnes malades : ne pas oublier que certaines personnes asymptomatiques peuvent quand même transmettre le virus.
- Ne sortez pas de chez vous lorsque vous êtes malade.
- Couvrez votre toux ou vos éternuements avec un mouchoir en papier et jetez-le correctement.
- Respecter la distanciation sociale d'au moins 1 mètre avec les autres.
- Portez un masque facial lorsque la distance physique est difficile à maintenir ou lorsque vous vous rendez dans des espaces clos.
- Nettoyez et désinfectez fréquemment les surfaces et les objets touchés
- Se laver les mains avec du savon et de l'eau ou utiliser un gel hydroalcoolique.

## **3. La prévention et le contrôle des infections dans le cadre du Covid-19**

### **3.1. Définition**

La prévention et le contrôle des infections (PCI) est la démarche consistant à prévenir ou à stopper la propagation des infections pendant la prestation des soins de santé les hôpitaux, les cliniques et les centres de dialyse. La PCI est un élément essentiel du renfort des systèmes de santé et doit être une priorité pour la sécurité des patients et du personnel de santé. Dans le cadre du COVID-19, le but de la PCI est de maintenir les services de santé de base en prévenant la

transmission du COVID-19 dans les établissements de soins de santé pour préserver la santé et la sécurité des patients et des professionnels de la santé.

### **3.2. Les priorités en matière de PCI**

- Identification précoce des cas suspects
- Dépistage/triage au moment de la première consultation dans un établissement de santé et instauration rapide d'un contrôle à la source.
- Restrictions pour le personnel de santé et/ou les visiteurs ayant un cas suspect ou confirmé de COVID-19
- Isolement immédiat dans l'attente des résultats des tests
- Regroupement séparé des patients entre les cas confirmés et les cas suspects.
- Tester tous les patients suspectés d'être porteurs du SARS-CoV-2
- Identification immédiate des patients hospitalisés et des soignants suspectés d'être atteints de COVID-19
- Utilisation adéquate des équipements de protection individuelle (EPI)

### **4. Précautions basées sur la transmission :**

Les recommandations actuelles de l'OMS à l'intention du personnel de santé qui s'occupe de patients suspects ou confirmés de COVID-19 suggèrent des précautions contre tout contact et les gouttelettes en plus des précautions standard (à moins qu'une procédure de génération d'aérosols ne soit pas effectuée, dans ce cas des mesures de précaution contre la transmission aérienne sont nécessaires). Il convient d'utiliser des équipements jetables ou dédiés aux soins des patients (exemple, tensiomètres, stéthoscopes). Néanmoins, si l'équipement doit être destiné à plusieurs patients, il doit être nettoyé et désinfecté entre les usages (en utilisant au moins de l'alcool éthylique à 70 %).

Par ailleurs, il est recommandé d'utiliser des chambres individuelles ou des unités avec une ventilation appropriée. Pour les pièces communes avec une ventilation naturelle, on considère qu'une ventilation adéquate pour les patients COVID-19 est de 60 L/s par patient. Si des chambres individuelles ne sont pas disponibles, les patients suspects de COVID-19 doivent

être rassemblés, et la distance entre les lits devrait être au moins d'un mètre, conformément aux recommandations de l'OMS, bien que quelques états membres de l'OMS aient recommandé des distances plus importantes dans la mesure du possible. Les chambres d'isolement ou les unités COVID-19 doivent avoir des salles de bain spécifiques. Ces dernières doivent être nettoyées et désinfectées deux fois par jour au moins.

En outre, les établissements de santé peuvent aussi envisager de désigner des agents de santé chargés de soigner les patients atteints de COVID-19 et de contrôler le nombre de visiteurs autorisés dans l'établissement.

Il est recommandé de ne pas déplacer les sujets atteints de COVID-19, sauf en cas de nécessité médicale. Si le déplacement d'un patient confirmé ou suspecté atteint du COVID-19 se révèle nécessaire, celui-ci doit porter un masque. Les personnels de santé doivent porter des EPI adaptés lors du déplacement des patients.

## **5. Equipements de protection individuelle (EPI)**

Les professionnels de santé doivent porter des EPI afin d'éviter tout contact avec les gouttelettes avant d'entrer dans la chambre d'un patient suspecté ou confirmé d'être infecté par le SARS-CoV-2. Le personnel de santé doit être formé à la bonne utilisation des EPI, y compris le port et le retrait. La réutilisation et l'utilisation prolongée et de certains EPI ( masque facial, blouse...) peuvent être envisagées en cas de pénurie :

- Utiliser un masque médical
- Porter une protection oculaire (lunettes) ou une protection faciale (écran facial).
- Porter une blouse propre, non stérile et à manches longues.
- Utiliser des gants.

Pour le personnel de santé effectuant l'une des procédures de génération d'aérosols énumérées ci-après sur des patients atteints de COVID-19, il est recommandé d'utiliser un masque respiratoire adapté (respirateurs N95, FFP2, ou équivalent) par opposition aux masques chirurgicaux/médicaux. En plus de porter un masque respiratoire adapté, le personnel de santé doit également porter des EPI appropriés constitués des gants, d'une blouse et d'une protection oculaire.

Les procédures de génération d'aérosols comprennent :

- Intubation endotrachéale
- Bronchoscopie
- Ventilation non invasive
- Trachéostomie
- Ventilation manuelle avant l'intubation
- Réanimation cardio-respiratoire
- Induction de l'expectoration
- Procédures d'autopsie [52],[253].

## **VII. Vaccin**

### **1. Place du vaccin dans le contrôle de la pandémie**

La pandémie actuelle de COVID-19 a exhorté la communauté scientifique internationale à trouver des réponses en termes de thérapies et de vaccins pour contrôler le SARS-CoV-2. Bien que les efforts sur les vaccins COVID-19 aient commencé très tôt, initialement en Chine, dès que l'épidémie de nouveau coronavirus a éclaté, puis dans le monde entier lorsque la maladie a été déclarée pandémie par l'OMS. En effet, un vaccin COVID-19 réussi nécessitera une validation prudente de l'efficacité et de la réactivité indésirable, car la population vaccinée cible comprend les personnes à haut risque de plus de 60 ans, en particulier celles atteintes de comorbidités chroniques, les agents de santé de première ligne. Diverses plates-formes pour le développement de vaccins sont disponibles, chacun présentant des avantages et des obstacles distincts.

La pandémie COVID-19, qui est probablement la plus dévastatrice des 100 dernières années après la grippe espagnole, a rendu obligatoire l'évaluation rapide des multiples approches de compétence pour obtenir une immunité protectrice et une sécurité pour réduire la potentialisation immunitaire indésirable qui joue un rôle important dans la pathogenèse de ce virus [254].

La vaccination offre probablement la meilleure option pour le contrôle du COVID-19. Les vaccins à base d'épitopes, d'ARNm et de structure de protéine S -RBD ont été largement proposés et lancés, une reconstruction rapide du SARS-CoV-2 à l'aide d'une plate-forme de génomique synthétique a été signalée, et cette avancée technique est utile pour le développement de vaccins. Des modèles humains de souris transgéniques ACE2 et de singes rhésus de COVID-19 ont été bien établis pour le développement de vaccins, et certains vaccins SARS-CoV-2 sont déjà en essai clinique

L'espoir d'une immunisation sur le long terme repose sur un vaccin contre le SARS-CoV-2, clé d'un déconfinement total en toute sécurité. La publication de la séquence génétique de la protéine S, cible potentielle pour le développement d'un vaccin, en janvier 2020, a lancé la recherche à travers le monde [255].

## **2. Différentes approches vaccinales**

Diverses approches sont explorées pour mettre au point un vaccin capable d'induire une immunité protectrice durable contre le SARS-CoV-2 (Figure 17) :

- Acides nucléiques (issus de l'ADN ou de l'ARN),
- Vecteurs viraux (réplicatifs ou non réplicatifs)
- Vaccins sous-unitaires
- Vaccins vivants atténués et virus inactivés

Tous les vaccins ont pour but à exposer le corps à un antigène qui ne causera pas de maladie, mais provoquera une réponse immunitaire capable de bloquer ou tuer le virus si une personne est infectée [256]

## AN ARRAY OF VACCINES

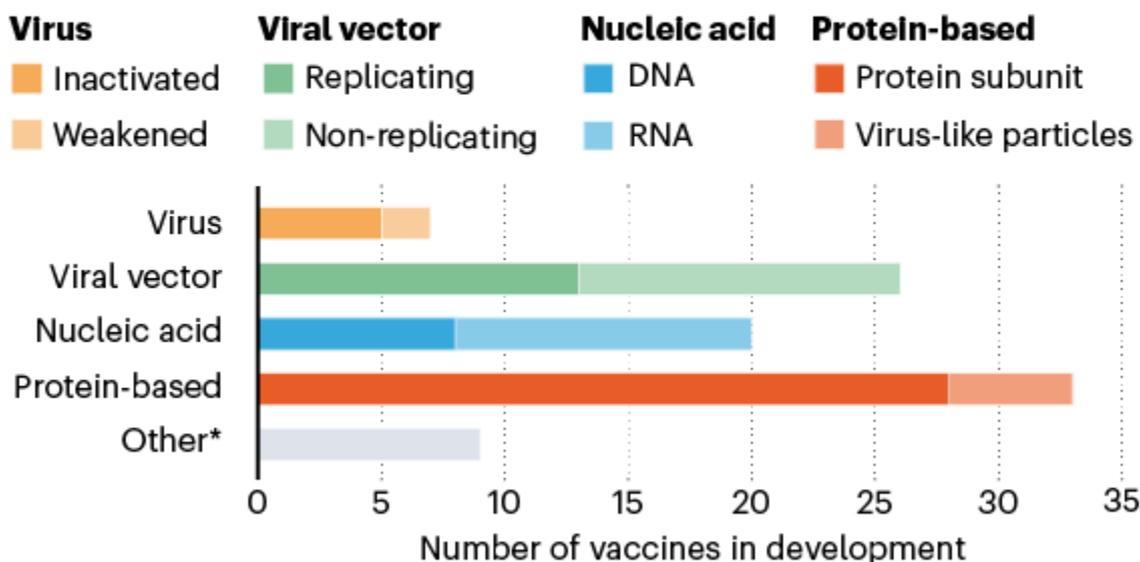


Figure 17 : Différentes approches vaccinales contre le SARS-CoV-2 [256].

### 2.1. Vaccin sous-unité protéique (Novavax)

Un vaccin sous-unitaire est celui qui est basé sur les peptides synthétiques ou les protéines antigéniques recombinantes, nécessaires pour revigorer la réponse immunitaire de longue durée [257].

Cependant, le vaccin sous-unitaire présente une faible immunogénicité et nécessite un support auxiliaire d'un adjuvant pour potentialiser les réponses immunitaires induites par le vaccin. Un adjuvant peut augmenter la demi-vie biologique du matériel antigénique, ou il peut améliorer la réponse immunomodulatrice des cytokines. L'ajout d'un adjuvant aide donc à surmonter les lacunes des vaccins sous-unitaires protéiques [258].

La protéine S du SARS-CoV-2 est l'antigène le plus susceptible pour induire les anticorps neutralisants contre le pathogène [259].

Le virus pénètre dans la cellule par endocytose en utilisant la liaison médiée par la protéine S au récepteur ECA2. Par conséquent, la protéine S et ses fragments antigéniques sont les principales cibles pour l'institution du vaccin sous-unitaire [257].

La glycoprotéine S est une protéine dynamique, possédant deux états conformationnels à savoir l'état de pré-fusion et post-fusion. Par conséquent, l'antigène doit conserver sa chimie de

surface et le profil de la protéine de pointe de pré-fusion d'origine pour préserver les épitopes pour déclencher des réponses d'anticorps de bonne qualité [260].

## **2.2. Vaccin à vecteur viral (OxfordUni-AstraZeneca)**

Des virus ou des bactéries intracellulaires vivants, atténués et manipulés génétiquement afin d'exprimer des antigènes hétérologues, peuvent être exploités comme vecteurs pour délivrer des immunogènes au système immunitaire (Figure18). De tels vecteurs vivants ont l'avantage d'être peu coûteux à produire, permettant une distribution à grande échelle.

Des alpha virus, des adénovirus (notamment non répliquatifs), le virus Herpès simplex, des lentivirus, sont parmi les principaux vecteurs viraux actuellement [261].

Un vaccin à base de vecteurs viraux est une solution prophylactique prometteuse contre un pathogène. Ces vaccins sont hautement spécifiques dans la délivrance des gènes aux cellules cibles, très efficaces dans la transduction génique et induisent efficacement la réponse immunitaire [262].

Ils offrent un haut niveau d'expression de protéines antigéniques à long terme et ont donc un grand potentiel pour une utilisation prophylactique car ces vaccins déclenchent et amorcent les LTC ce qui conduit finalement à l'élimination des cellules infectées par le virus [263].

## VIRAL-VECTOR VACCINES

### Replicating viral vector (such as weakened measles)

The newly approved Ebola vaccine is an example of a viral-vector vaccine that replicates within cells. Such vaccines tend to be safe and provoke a strong immune response. Existing immunity to the vector could blunt the vaccine's effectiveness, however.

### Non-replicating viral vector (such as adenovirus)

No licensed vaccines use this method, but they have a long history in gene therapy. Booster shots can be needed to induce long-lasting immunity. US-based drug giant Johnson & Johnson is working on this approach.

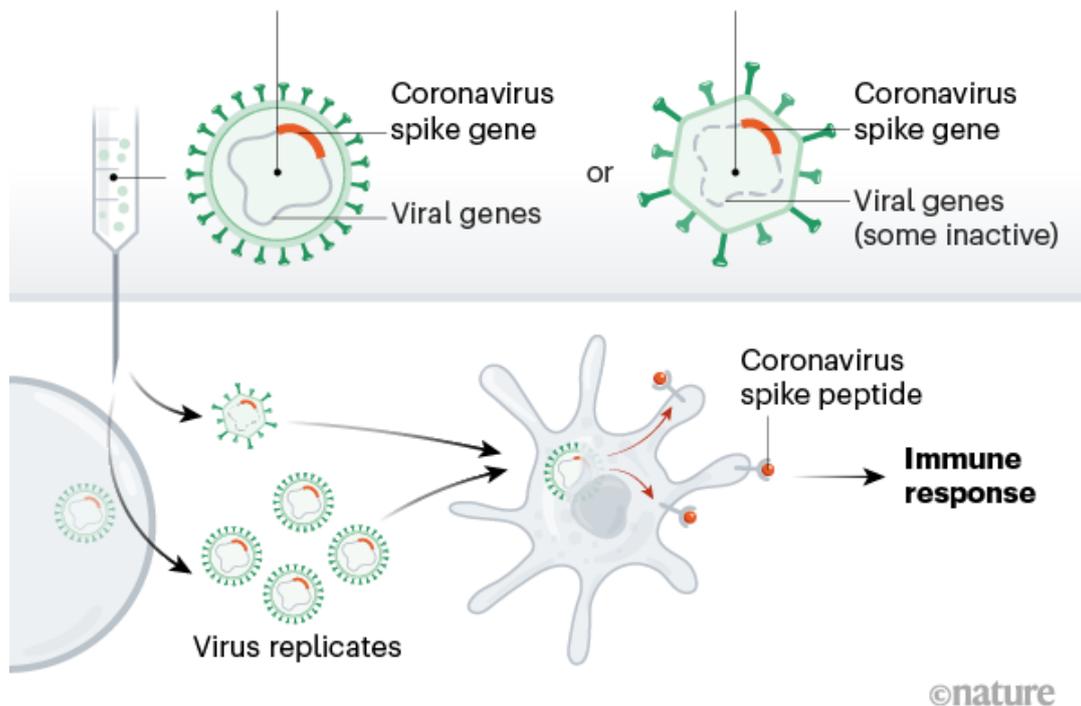


Figure 18 : Principe du vaccin à vecteur viral [256].

### 2.3. Vaccin d'acides nucléiques

Plusieurs équipes ont utilisé des instructions génétiques (sous forme d'ADN ou d'ARN) pour une protéine de coronavirus qui déclenche une réponse immunitaire. Le matériel génétique est inséré dans les cellules humaines, qui produisent ensuite des copies de la protéine virale, la plupart de ces vaccins codent pour la protéine S du virus (Figure 19).

# NUCLEIC-ACID VACCINES

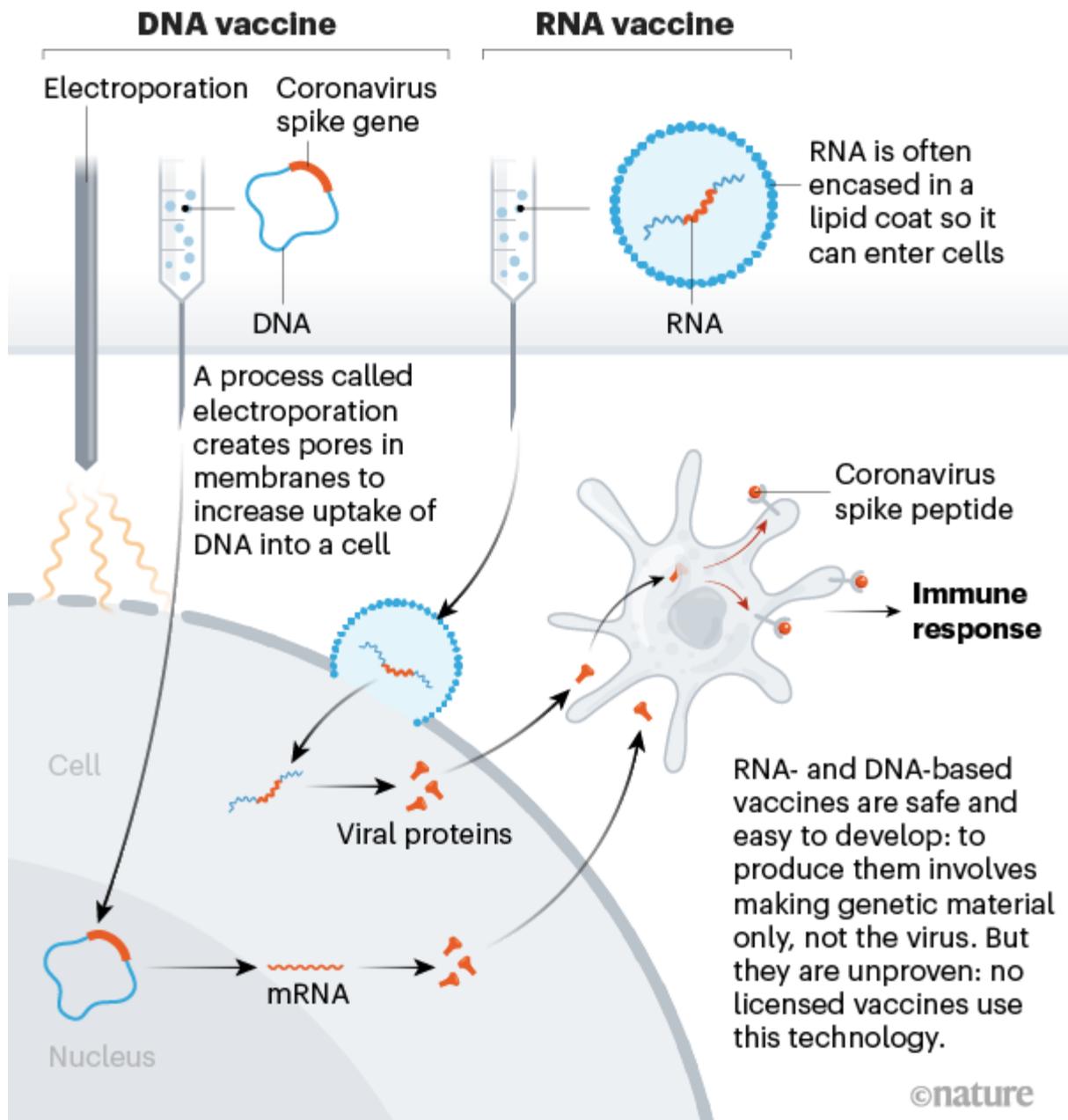


Figure 19 : Principe du vaccin a acides nucléaires [256].

### **2.3.1. Vaccin à ARN messenger (Pfizer-BioNTech)**

L'ARNm est une plateforme émergente, non infectieuse et non intégratrice avec presque aucun risque potentiel de mutagenèse. L'immunogénicité de l'ARNm peut être minimisée et des modifications peuvent être apportées pour augmenter la stabilité de ces vaccins. En outre, l'immunité anti-vectorielle est également évitée car l'ARNm est le vecteur génétique faiblement immunogène, permettant une administration répétée du vaccin [264].

Cette plate-forme a permis au programme de développement rapide de vaccins en raison de sa flexibilité et de sa capacité à imiter la structure et l'expression de l'antigène telles qu'elles sont observées au cours d'une infection naturelle [265].

### **2.3.2. Vaccins à ADN**

L'approche la plus révolutionnaire de la vaccination est l'introduction du vaccin à ADN qui code pour l'antigène et un adjuvant qui induit la réponse immunitaire adaptative. Les cellules transfectées expriment le transgène qui fournit un approvisionnement régulier en protéines spécifiques du transgène qui est assez similaire au virus vivant. En outre, le matériel antigénique est endocytosé par les cellules dendritiques immatures qui présentent finalement l'antigène aux LT CD4 + et CD8 + en association avec les antigènes à la surface cellulaire, stimulant ainsi les réponses immunitaires humorales et cellulaires efficaces [266].

## **2.4. Vaccins viraux**

Plusieurs équipes développent des vaccins utilisant le virus lui-même, sous une forme affaiblie ou inactivée. De nombreux vaccins existants sont fabriqués de cette manière, comme ceux contre la rougeole et la polio, mais ils nécessitent des tests de sécurité approfondis.

### **2.4.1. Vaccins viraux inactivés (Sinopharm)**

Pour obtenir ces vaccins on purifie plus ou moins les récoltes virales puis on diminue l'infectiosité du virus en l'inactivant, le procédé utilisé doit altérer le moins possible les protéines de structure. Le formol à faible concentration est très souvent employé. Ces vaccins, préparés à partir de virions entiers, stimulent en général la synthèse d'anticorps circulants dirigés contre les protéines de l'enveloppe virale (Figure 20).

### **2.4.2. Vaccins viraux vivants atténués**

Les vaccins à virus vivants reposent sur l'utilisation de virus mutants qui, antigéniquement, correspondent partiellement au virus de type sauvage, mais dont l'action se limite à certaines étapes cruciales de la pathogénie de la maladie. Auparavant, la mise au point de souches virales pour fabriquer des vaccins à virus vivants consistait essentiellement à sélectionner des souches atténuées naturellement ou à cultiver le virus en série sur divers hôtes et divers milieux dans l'espoir de voir apparaître par hasard une souche atténuée. La recherche de mutants se fait maintenant par manipulation au laboratoire, pour obtenir des remaniements génétiques précis et voulus (Figure 20)[267].

## VIRUS VACCINES

### Weakened virus

A virus is conventionally weakened for a vaccine by being passed through animal or human cells until it picks up mutations that make it less able to cause disease. Codagenix in Farmingdale, New York, is working with the Serum Institute of India, a vaccine manufacturer in Pune, to weaken SARS-CoV-2 by altering its genetic code so that viral proteins are produced less efficiently.

### Inactivated virus

In these vaccines, the virus is rendered uninfected using chemicals, such as formaldehyde, or heat. Making them, however, requires starting with large quantities of infectious virus.

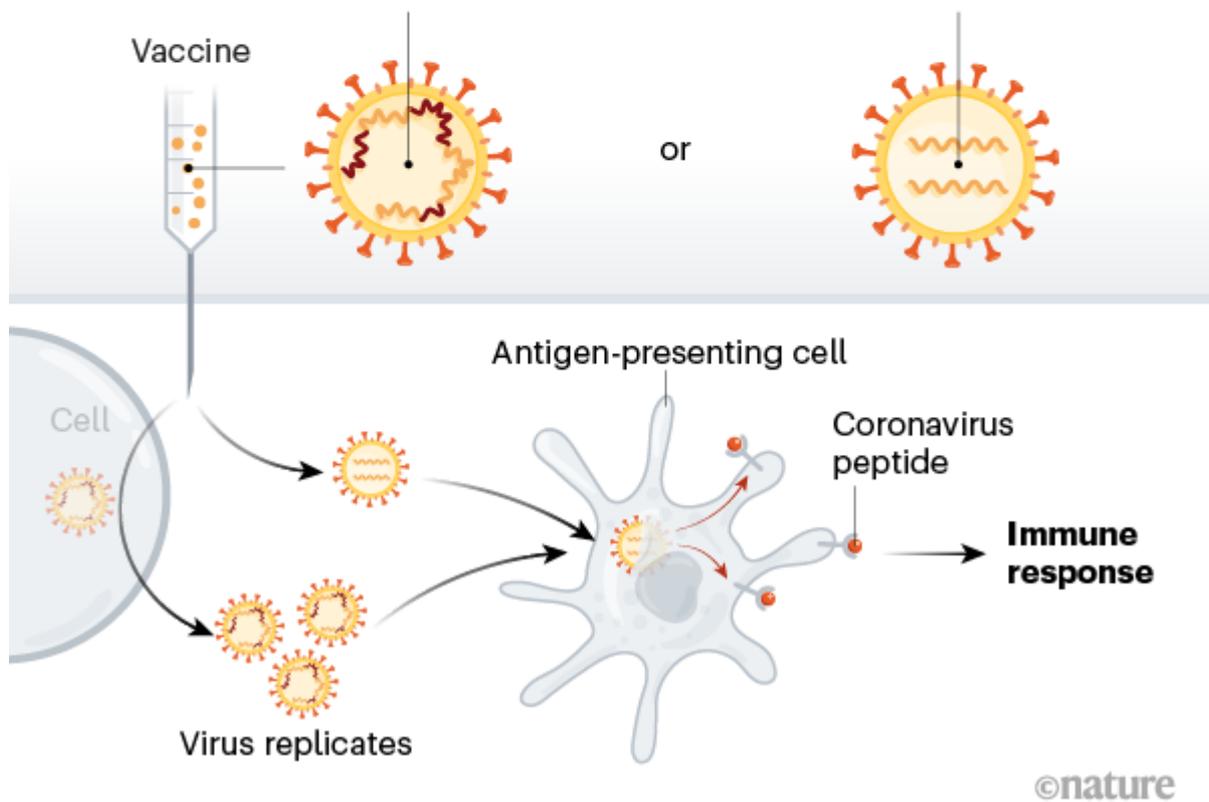


Figure 20 : Principe du vaccin viraux [256]



# Partie pratique



L'objectif de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, et évolutives des patients COVID-19 admis au service de réanimation à l'Hôpital Ibn Sina/CHU Ibn Sina-Rabat.

## **I. Matériels et méthodes**

### **1. Type et période de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive portant sur 230 patients admis dans les services de réanimation à l'Hôpital Ibn Sina/CHU Ibn Sina-Rabat sur une durée de 3 mois entre Août et Octobre 2020.

### **2. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus les patients atteints de la maladie Covid-19 admis en réanimation ayant été diagnostiqués positifs par biologie moléculaire (RT-PCR), ou radiologie (TDM) présentant un critère de transfert en réanimation (Voir annexe)

### **3. Critères d'exclusion**

Patients décédés ou transférés le même jour que leur admission en réanimation.

### **4. Recueil de données :**

Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été enregistrées sur une fiche de collecte de données (Voir annexe) en consultant le dossier médical de ces patients, ce dernier a été consulté sur place au niveau des services de réanimation et au niveau des archives du centre de consultation à l'Hôpital Ibn Sina/CHU Ibn Sina-Rabat.

### **5. Molécules utilisées selon le protocole adopté (Voir annexe)**

- ❖ **Sulfate d'Hydroxychloroquine (PLAQUENIL\*)** ou **la chloroquine (NIVAQUINE\*)** en association avec **l'azithromycine** en première intention, ou l'association **Lopinavir/Ritonavir** en deuxième intention.
- ❖ **L'antibiothérapie** : non systématique, indiquée si surinfection bactérienne.
- ❖ **Héparinothérapie** curative ou préventive par une HBPM, enoxaparine, ou par HNF en cas d'IR sévère.

- ❖ **Corticoïdes**
- ❖ **Vitamine C**
- ❖ **Vitamine D**
- ❖ **Zinc**

## **6. Analyse statistique**

Les données ont été saisies et traitées par un fichier Excel. L'analyse s'est déroulée par la description de l'échantillon étudié selon les caractéristiques sociodémographiques, épidémiologiques, cliniques paracliniques et thérapeutique.

## **7. Considérations éthiques**

L'anonymat et la confidentialité des données ont été respectés.

## **8. Limites de l'étude**

Les résultats de notre étude doivent être interprétés en tenant compte de ses limites méthodologiques.

En effet comme toutes les études, la nôtre présente des limites.

Premièrement, il s'agissait d'une étude rétrospective, et on était confronté à des contraintes liées à la collecte des données

Deuxièmement, il y avait des données manquantes pour certains résultats ainsi que des dossiers étaient non disponibles ce qui nous a obligé de faire l'étude sur 230 patients seulement au lieu de 316 (nombre total des patients admis), cela peut influencer nos résultats notamment le taux de létalité.

Il est également à signaler l'absence de données concernant l'après-réanimation, ce qui peut affecter l'exhaustivité des données.

## II. Résultats

### 1. Répartition des patients selon la période.

Le nombre total des patients admis en services de réanimation pendant la période de l'étude était 316 patients, 25 patients pendant le mois d'août puis le nombre a augmenté à 73 en septembre

En octobre le nombre a sauté à 218 patients (Figure 21).

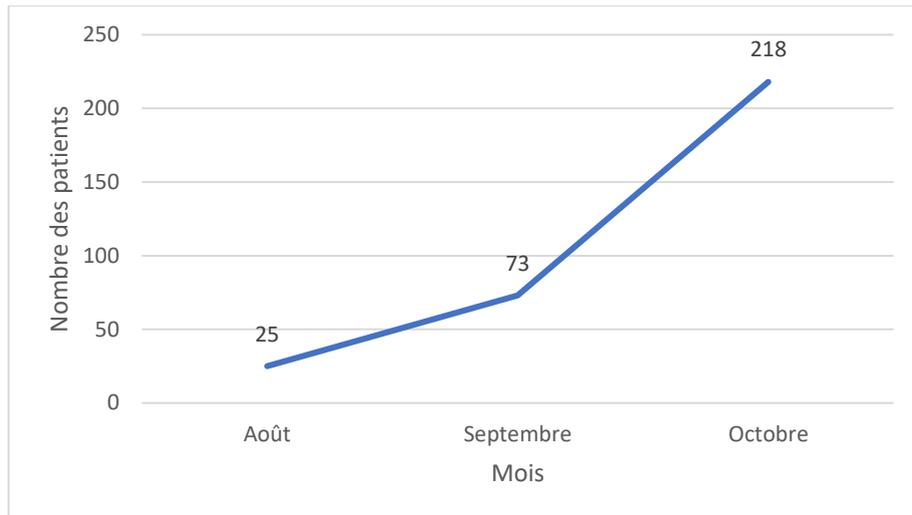


Figure 21 : Evolution du nombre des patients admis en réanimation sur la période de 3 mois.

### 2. Répartition des patients selon le sexe.

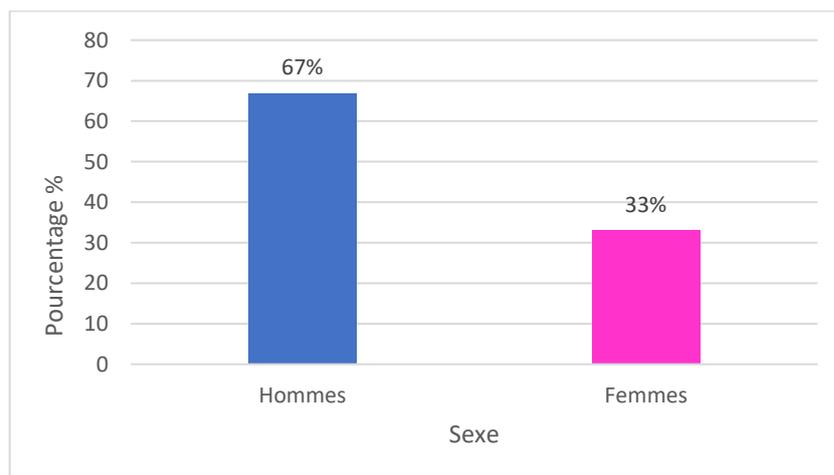


Figure 22 : Répartition des patients selon le sexe.

Notre travail a porté sur 230 patients dont 154 de sexe masculin (soit 67%) et 76 de sexe féminin (soit 33%) (Figure 22).

Un sexe-ratio de 2 en faveur des hommes c'est-à-dire que ces derniers avaient 2 fois plus de risque d'être transférés en réanimation que les femmes.

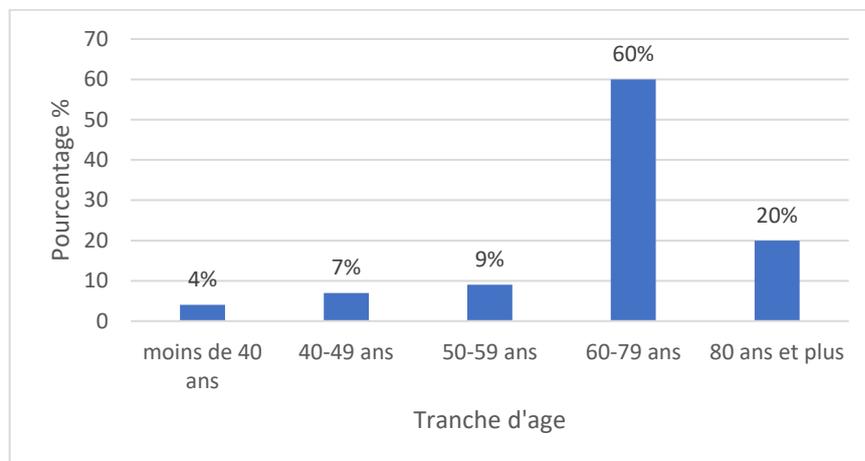
### 3. Répartition des patients selon l'âge.

Notre série comporte 230 cas de patients atteints de la maladie Covid-19 et répondant à nos critères d'inclusion.

Nous avons réparti les patients de notre série par tranches d'âge (Figure23) :

- ✓ Moins de 40 ans : 10 patients soit 4 %.
- ✓ Entre 40 et 49 ans : 16 patients soit 7%.
- ✓ Entre 50 et 59 ans : 22 patients soit 9 %.
- ✓ Entre 60 et 79 ans : 137 patients soit 60 %
- ✓ Plus de 80 ans : 45 patients soit 20 %

L'âge moyen de nos patients était de 66.5 ans avec des extrêmes qui se situaient entre 27 et 96 ans et un écart type de 13.57.



**Figure 23 : Répartition selon les tranches d'âge.**

A partir de la figure on constate que :

- ✓ 80% des patients admis en réanimation sont âgés de 60 ans et plus.
- ✓ Les infections sévères au SARS-CoV-2 sont rares chez les personnes de moins de 40 ans, représentant seulement 4% des personnes admises en réanimation.

#### 4. Répartition des patients selon les comorbidités.

Les comorbidités que nous nous sommes acharnés à relever dans notre série, sont ceux susceptibles d'avoir un impact pronostic sur le cours évolutif de l'infection et la réponse au traitement antiviral.

La majorité des patients (80%) avaient au moins une comorbidité médicale.

L'hypertension artérielle et le diabète étaient les deux comorbidités les plus fréquentes dans notre série avec un pourcentage de 41% et 40% respectivement.

12 % des patients étaient suivis pour une cardiopathie sous traitement, 7% pour un asthme ou avaient présenté une bronchopneumopathie communautaire obstructive (BPCO), 5% pour une IRC, 3% pour un cancer.

9% des malades étaient tabagiques et 7.5% obèses (Figure 24).

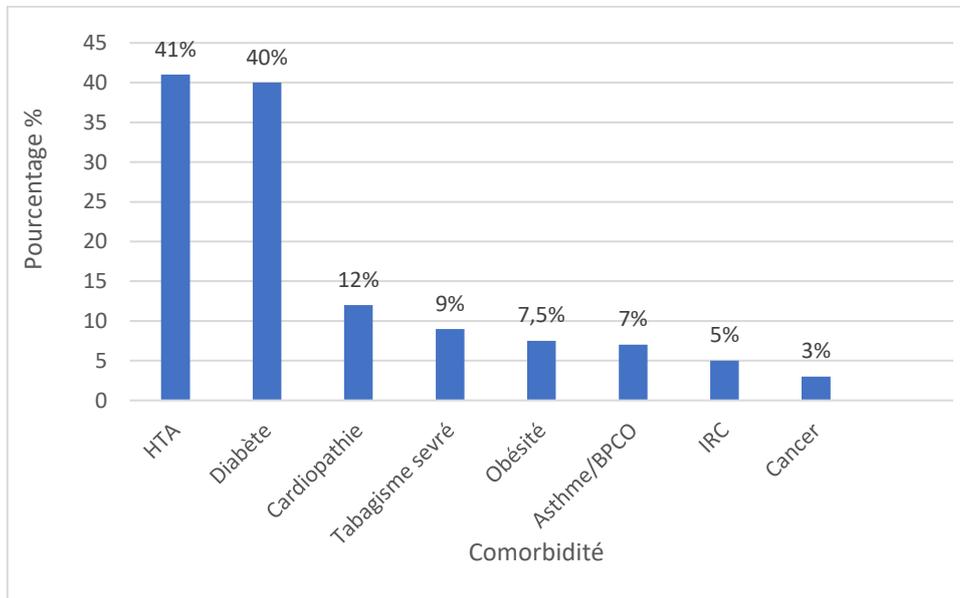


Figure 24 : Répartition des patients selon les antécédents.

#### 5. Répartition des patients selon les symptômes.

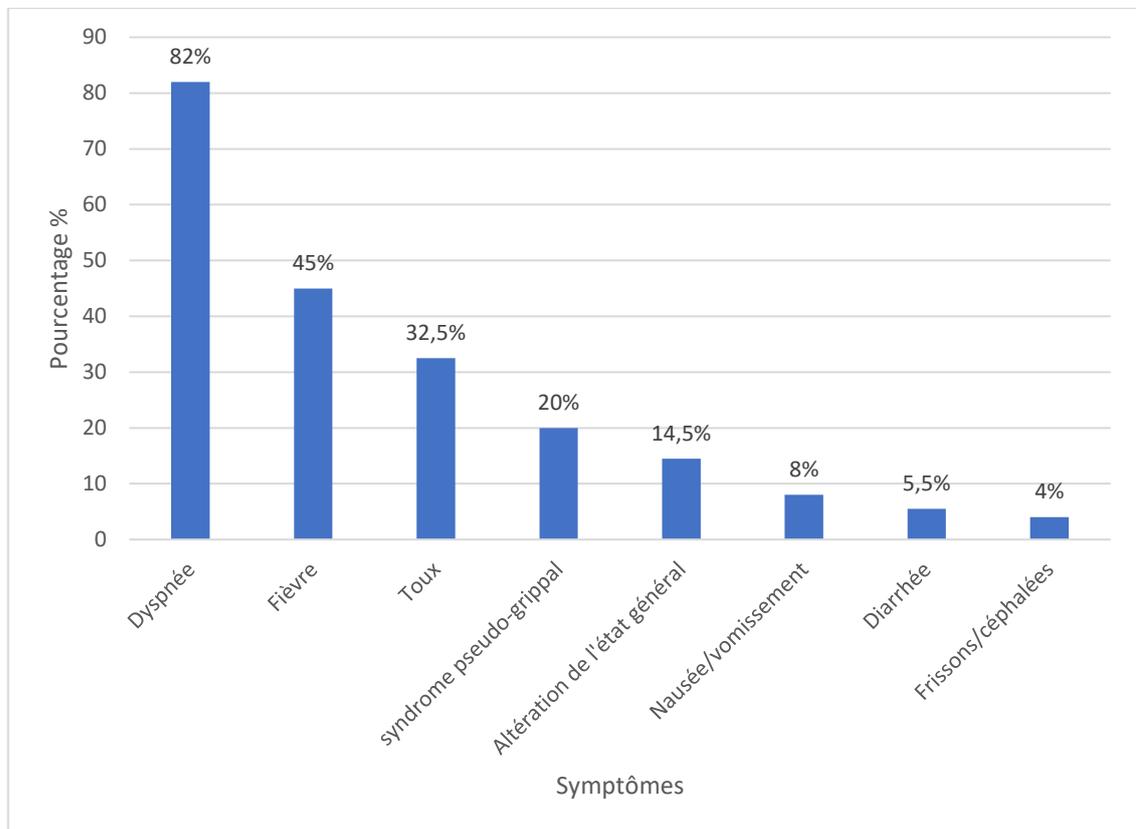
Chaque patient a présenté au moins un signe clinique. Les signes les plus fréquents à l'admission étaient la dyspnée (82%), la fièvre (45%), la toux (32.5%).

20% des patients ont présentés un syndrome pseudo grippal et 14.5% une altération de l'état général.

En ce qui concerne les symptômes digestifs, les nausées et les vomissements ont été observés chez 8% des patients et la diarrhée chez 5.5%.

En fin les frissons et les céphalées avec un pourcentage de 4% chacun (Figure 25)

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital était  $8.7 \pm 4.7$  jours



**Figure 25 : Répartition des patients selon les symptômes.**

## 6. Diagnostic de la maladie

### 6.1. Résultats de la RT-PCR.

Sur l'ensemble des tests RT-PCR réalisés 89% étaient positifs (Figure 26).

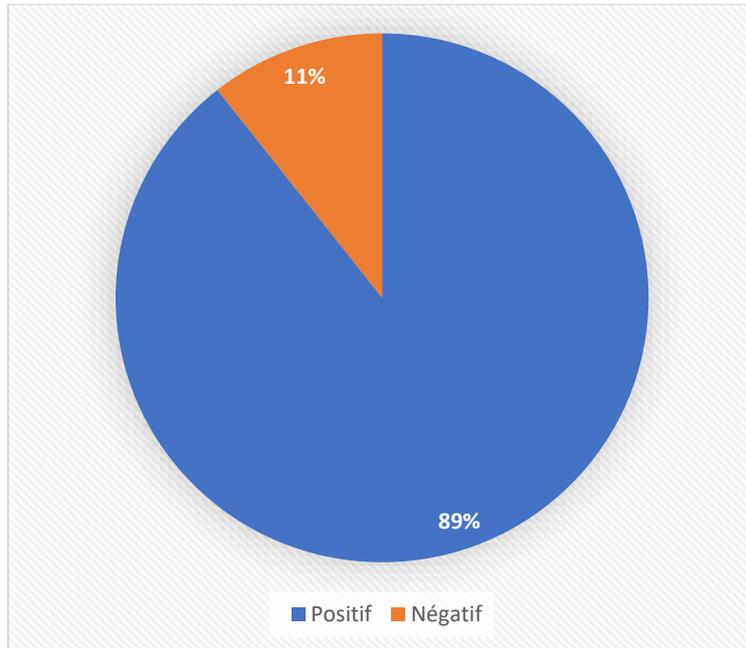
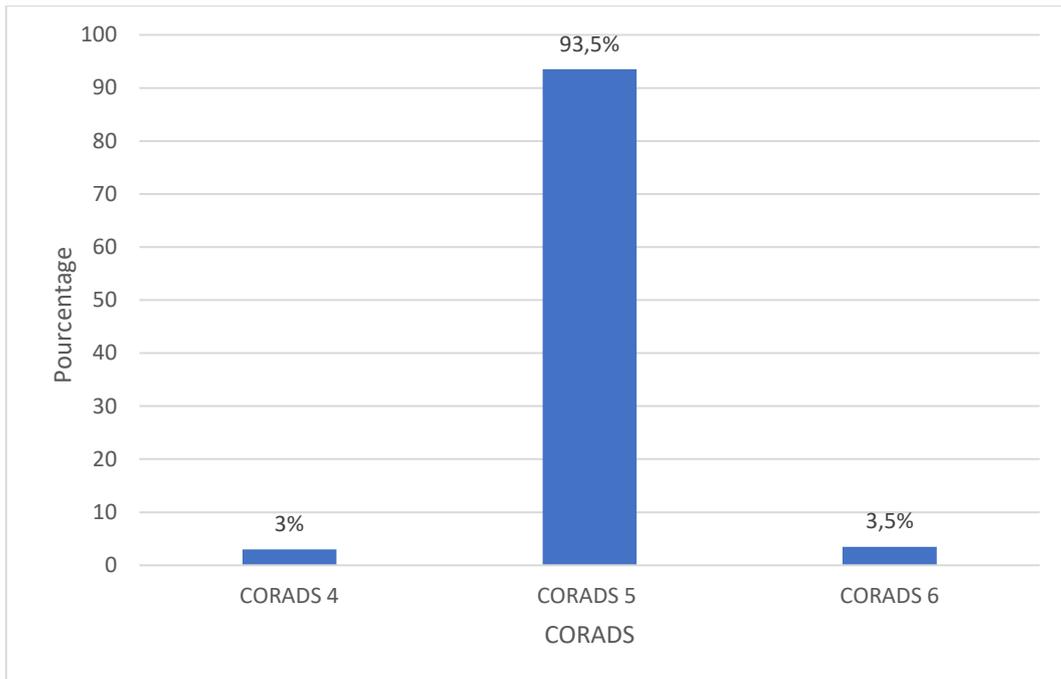


Figure 26 : Répartition des patients selon le résultat de la RT-PCR.

### 6.2. Résultats de TDM

Sur 186 tomodensitogrammes réalisés, 100% ont révélé des résultats anormaux évoquant une pneumopathie type Covid-19 (Figure 27) (atteinte périphérique, bilatérale et basale, condensations, opacités en verre dépoli, Crazy paving...).

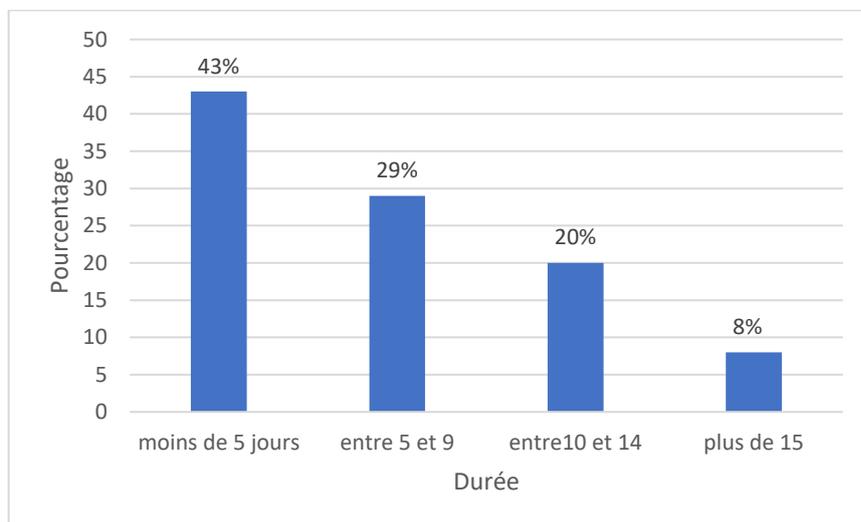


**Figure 27 : Répartition des patients selon le résultat de la TDM thoracique.**

## 7. Durée de séjour en réanimation

La durée moyenne de séjour en réanimation était  $7 \pm 4.9$  jours avec des extrêmes de 2 à 26 jours.

72% des patient de notre série avaient une durée de séjour inférieur à 10 jours (Figure 28)



**Figure 28 : Répartition des patients selon la durée de séjour en réanimation.**

## 8. Prise en charge thérapeutique

### 8.1. Hydroxychloroquine+Azithromycine

93% des patient ont reçu l'association HCQ -azithromycine, 3% l'azithromycine seul et 4% des patient n'ont rien reçus (Figure 29).

Aucun patient n'a bénéficié du traitement antiviral de deuxième intention lopinavir/ritonavir.

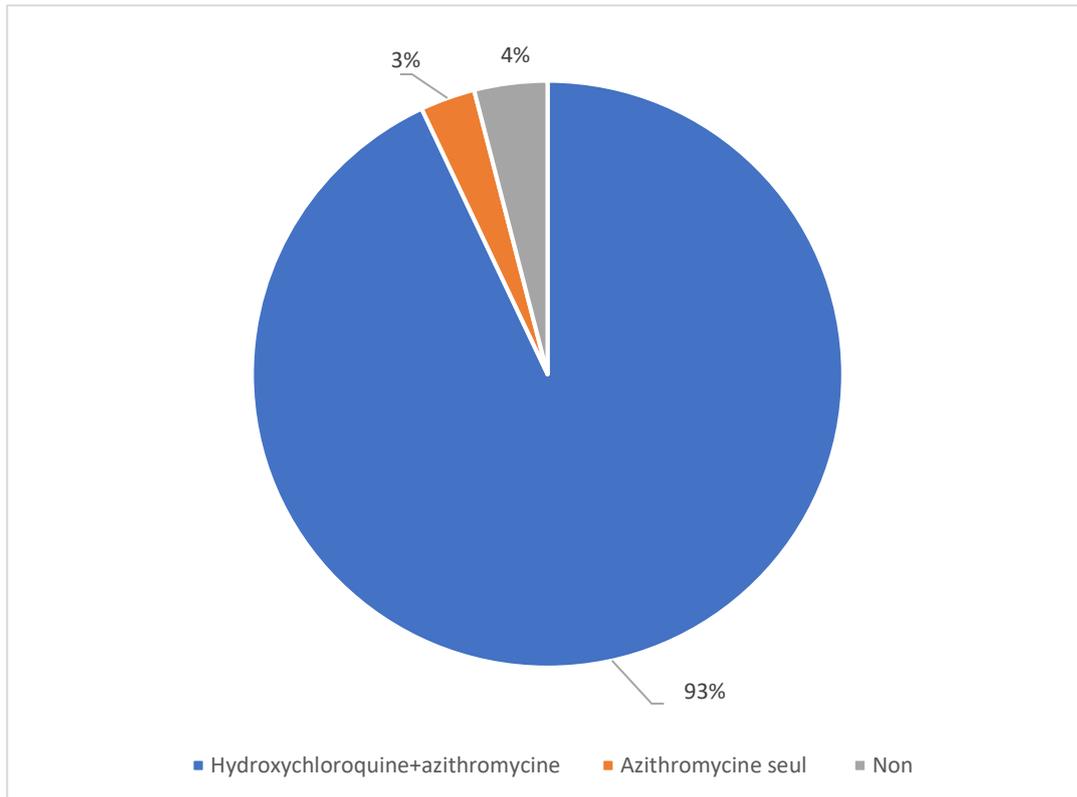


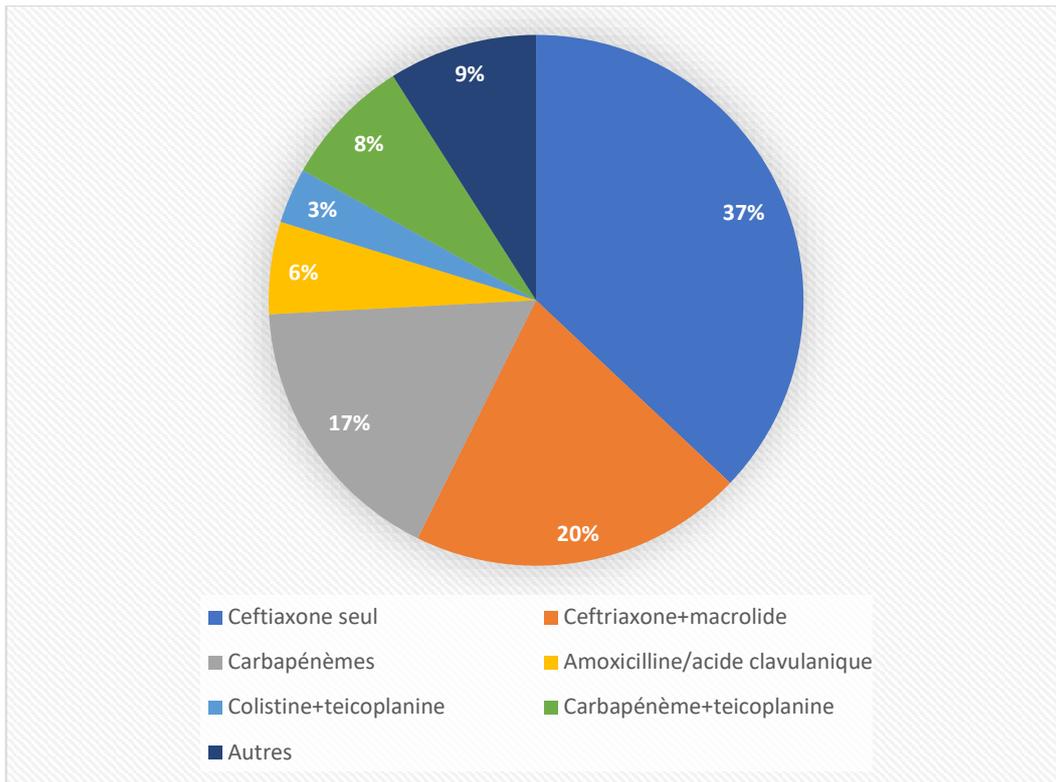
Figure 29 : Prise de l'association hydroxychloroquine-azithromycine.

### 8.2. Antibiothérapie.

54% des patients ont bénéficié d'une antibiothérapie intraveineuse.

Plusieurs antibiotiques ont été utilisés dans divers association.

La ceftriaxone est l'antibiotique le plus utilisé seul (37%) ou en association avec un macrolide (20%), suivi des carbapénèmes (Figure 30).



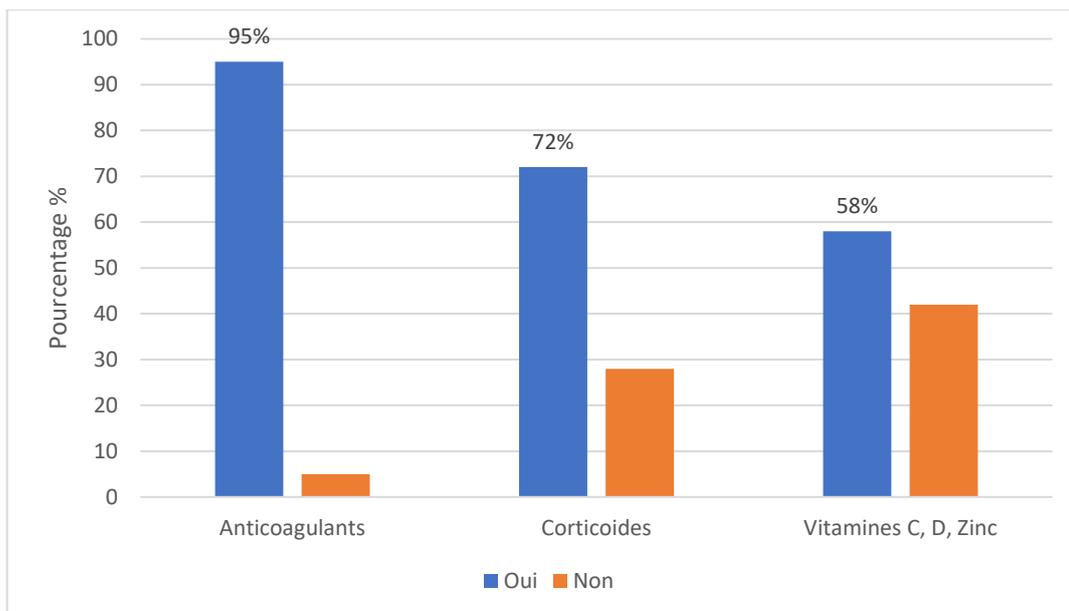
**Figure 30 : Les antibiotiques utilisés chez les patients Covid-19 en réanimation.**

### **8.3. Prise des anticoagulants, corticoïdes, vitamines C, D et le zinc.**

La majorité de nos patients ont bénéficié d'une héparinothérapie curative par une HBPM, enoxaparine à la dose de 100 ui/kg/12h, ou par HNF à la dose de 500 ui/kg/24 h en cas d'IR sévère.

72 % des malades ont reçu des corticoïdes notamment le méthylprednisolone (80%) et la dexaméthasone.

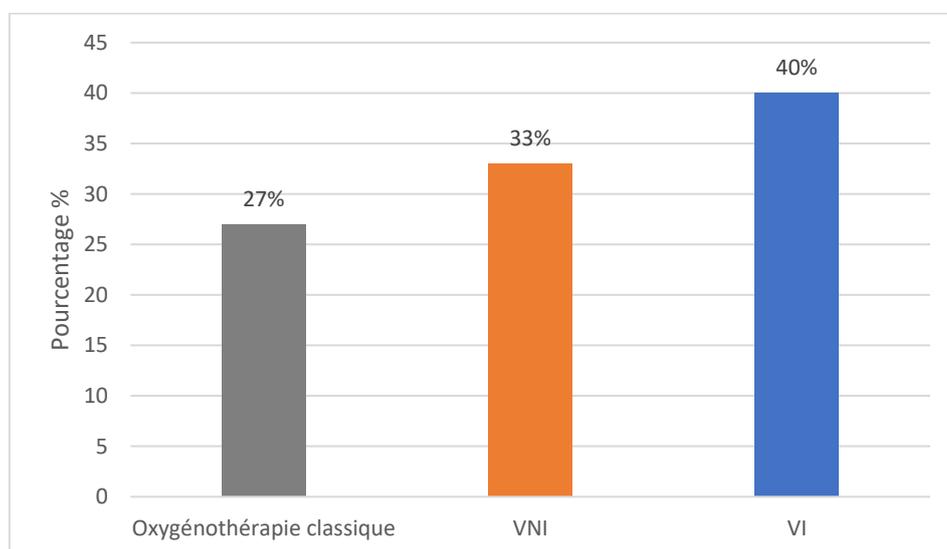
Un traitement adjuvant contenant la vitamine C, la vitamine D et le zinc a été administré chez 56% des patients (Figure 31)



**Figure 31 : La prise des anticoagulants, corticoïdes, vitamines C, D et le zinc.**

#### **8.4. Prise en charge ventilatoire**

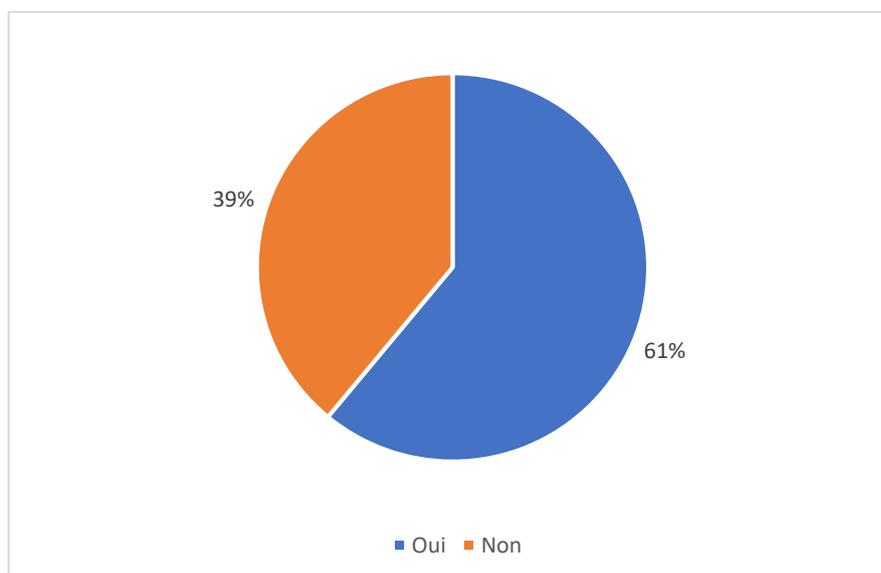
Tous les patients de notre série avaient nécessité l'O<sub>2</sub> pendant leur séjour en réanimation. 27 % des patients ont bénéficié d'une oxygénothérapie classique. 33% ont reçu de la ventilation non-invasive alors que les 40% des patients ont été ventilés de façon invasive (Figure 32).



**Figure 32 : Mode de la prise en charge ventilatoire des patients admis en réanimation.**

## 9. SDRA.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) était la complication la plus retrouvée chez les patients de notre série (61%) (Figure 33).



**Figure 33 : Incidence du SDRA.**

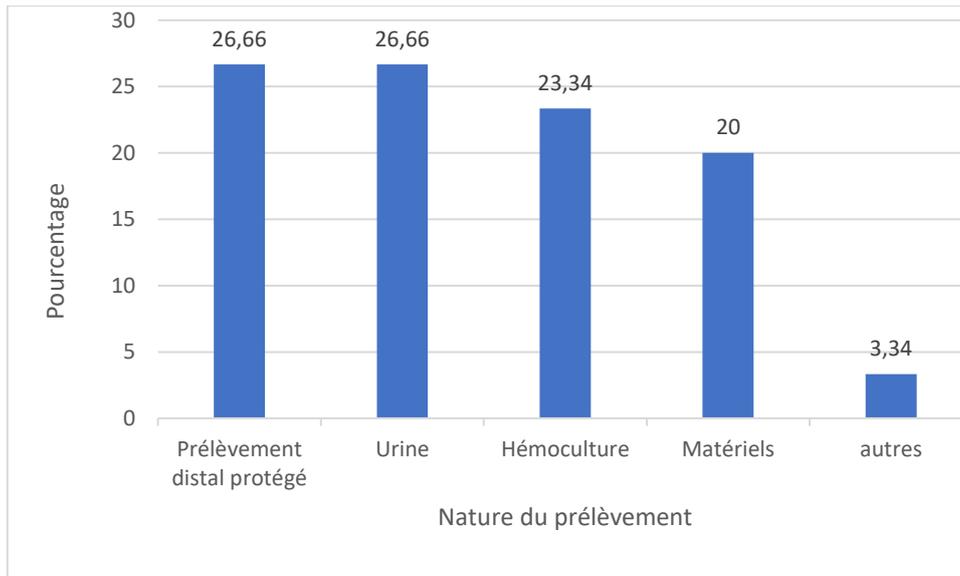
## 10. La surinfection :

Sur 230 patients atteints de COVID-19, 65 (28%) avaient 90 autres infections microbiologiquement confirmées la majorité étaient bactériennes.

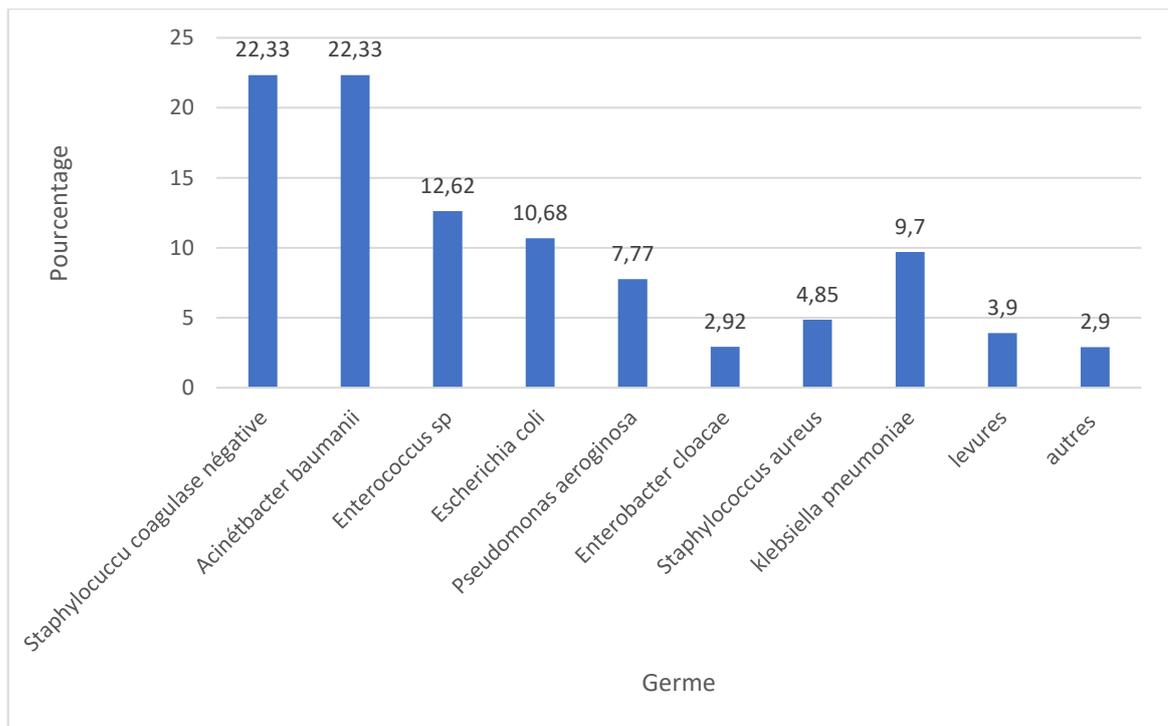
**Tableau IV: Nombre de cultures positives selon la nature de prélèvement.**

Nature de prélèvement	Nombre de culture positives
Prélèvement distal protégé	24
Urine	24
Sang	21
Matériels	18
Autres	3
Total	90

La majorité des surinfections étaient respiratoire et urinaire avec un pourcentage 26.66% chacune, suivi de bactériémie (23.34%) et d'infection sur matériels (20%) (Figure 34)



**Figure 34 : Nature des prélèvements.**



**Figure 35 : Répartition des germes isolés.**

55.4 % des germes isolés étaient des bacilles à Gram négatif (BGN) dominés essentiellement par l'Acinetobacter baumannii (22.33 %) suivie par Escherichia coli (10.68%), Klebsiella pneumoniae (9.7%) et Pseudomonas aeruginosa (7.7 %).

Les Cocci à Gram positif (CGP) sont représentés par les Staphylococcus coagulase négative (22.33%), Enterococcus sp (12.62%) et staphylococcus aureus (10.8 %).

Les levures ne représentent que 3.9%. (Figure 35)

## 11. Taux de mortalité.

Dans notre étude le taux de mortalité était de 70 % (Figure 36).

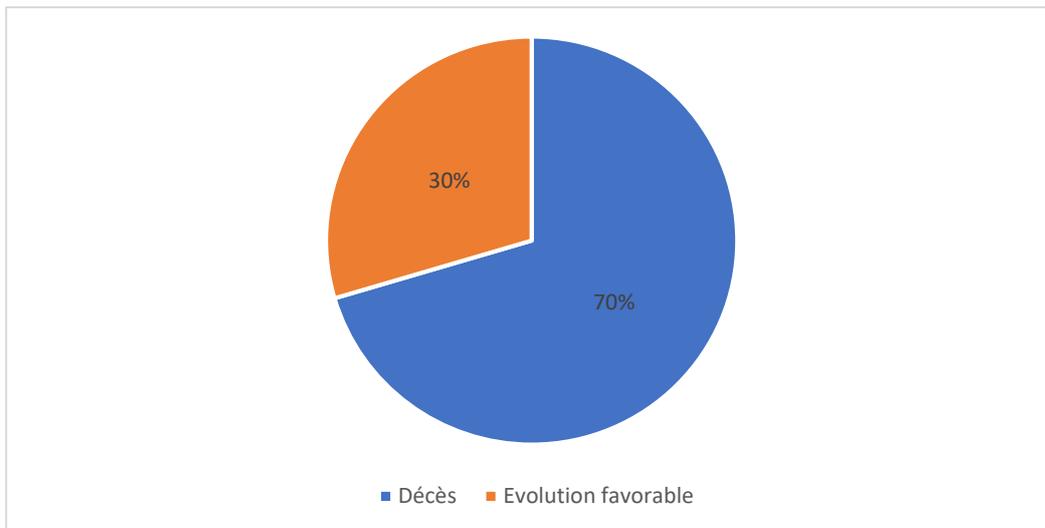


Figure 36 : Taux de mortalité.

### 11.1. Répartition des décédés selon le sexe.

Le taux de mortalité était élevé chez les patients de sexe masculin avec un sexe ratio de 2.

Tableau V: Répartition des décédés selon le sexe.

	Décès	Evolution favorable
Hommes	108	46
Femmes	54	22

## 11.2. Répartition des décédés selon l'âge.

Plus de 82% des décédés ont un âge supérieur à 60 ans avec un âge moyen de 67.6 ans contre 58.6 ans pour les survivants.

**Tableau VI: Répartition des patients selon l'âge.**

Tranche d'âge	Nombre de décès	Pourcentage
Moins de 40 ans	2	1.23%
40-59 ans	27	16.66%
Plus de 60 ans	133	82.11%

## 11.3. Répartition des décédés selon les antécédents

Une hypertension artérielle et un diabète étaient connus chez respectivement 45% et 42% d'entre eux.

**Tableau VII: Répartition des décédés selon les antécédents.**

Antécédent	Pourcentage
HTA	45%
Diabète	42%
Cardiopathie	14.5%
Tabagisme	11%
Insuffisance rénale	4.66%
Obésité	3.5%

### **III. Discussion**

#### **1. Evolution de nombre des patients admis en réanimation pendant la période d'étude.**

Au Maroc après de discrètes vagues pendant les mois d'avril (pic de 281 cas le 17 avril) et de mai et surtout une vague fin juin à moitié juillet nous avons assisté une vague importante qui a commencé depuis moitié juillet (un pic de 1499 enregistré le 12 août) dont les pics ont parfois dépassé les 2000 par jours (Figure 37).

Cette augmentation spectaculaire des cas positifs peut être expliquée par le nombre de tests virologiques RT-PCR réalisés (en avril nous avons réalisé une moyenne mensuelle de 1050 tests par jours, en juin 16 000 et en septembre 22 000 tests par jour). Le Maroc avait fait un effort important en matière de disponibilité des réactifs virologiques et des laboratoires. De deux laboratoires au début de la crise, nous sommes passé à deux laboratoires mobiles et 28 laboratoires fixes répartis sur tout le territoire [268].

L'indiscipline et le relâchement des marocains aussi a eu un fort impact sur l'évolution et l'aggravation de la situation épidémiologique.

Le nombre de cas positifs a connu un saut après la fête de Aïd Al Adha qui a présenté un double risque de création des foyers d'infection (les contacts dans les marchés, les regroupements familiaux élargis) cela a influencé significativement après le nombre des patients admis en réanimation qui a augmenté d'une manière spectaculaire.

Ceci a été observé dans notre étude où le nombre des patients graves admis en réanimation a sauté de 25 en mois d'août à 218 en octobre.



**Figure 37 : Evolution des nouveaux cas de la Covid-19 au Maroc entre mars et 22 septembre 2020.[268]**

## **2. Âge des patients**

L'âge avancé a été décrit comme facteur de risque de maladie sévère.

Les études et les rapports portant sur l'ensemble de la population soutiennent que l'âge est un facteur de risque important de la gravité clinique et de décès [269].

En France, les taux d'admission en réanimation les plus importants sont rapportés chez les plus de 60 ans qui représentent 64 % des personnes passées en réanimation [270].

**Tableau VIII: Distribution des cas de COVID-19 hospitalisés en service de réanimation en France sur une durée de 29 semaines [270].**

Classes d'âge	Périodes		
	S9-S27	N	%
<b>0-9</b>		<b>141</b>	<b>1</b>
<b>10-19</b>		<b>123</b>	<b>1</b>
<b>20-29</b>		<b>253</b>	<b>1</b>
<b>30-39</b>		<b>684</b>	<b>4</b>
<b>40-49</b>		<b>1 514</b>	<b>9</b>
<b>50-59</b>		<b>3 323</b>	<b>19</b>
<b>60-69</b>		<b>4 926</b>	<b>28</b>
<b>70-79</b>		<b>4 616</b>	<b>26</b>
<b>80-89</b>		<b>1 553</b>	<b>9</b>
<b>90 ans et +</b>		<b>244</b>	<b>1</b>
<b>Total</b>		<b>17 457</b>	<b>100</b>

Aux USA, les taux les plus élevés d'admission en réanimation étaient enregistrés chez les personnes de 65 ans et plus [271].

Cette prédominance de la tranche d'âge > 60 ans est aussi retrouvée dans notre étude (80%).

Les personnes âgées sont particulièrement exposées au risque de comorbidité et ont une réponse immunitaire probablement plus faible; faisant d'eux des personnes vulnérables particulièrement exposées à développer des formes graves de la maladie [59].

Au contraire, les personnes jeunes sont beaucoup plus sujettes à présenter des formes simples parfois asymptomatiques de la maladie, quoique quelques formes graves ont été décrites chez des sujets jeunes dans la littérature [51].

### **3. Sexe des patients**

La population de cette étude était principalement composée d'hommes 67%.

Cette prédominance du sexe masculin chez les patients hospitalisés en réanimation a été déjà rapporté par plusieurs études comme celle de Giacomo Grasselli et al.[272] en Lombardie

(Italie,) et celle de Xiaobo Yang et al.[120] en chine qui ont rapporté respectivement un pourcentage de 82 % (n=1591) et de 67% (n=52).

Les formes sévères du Covid-19 semblent être associées à des comorbidités, notamment l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et les maladies pulmonaires. Ces conditions sont plus fréquentes chez les hommes et sont liées au tabagisme et à la consommation d'alcool, comportements associés aux normes masculines [273].

D'autres études ont expliqué la différence entre les sexes dans la mortalité par COVID-19 par une expression plus élevée du récepteur ACE2 qui a été trouvée chez les hommes asiatiques [274].

Paradoxalement, si l'expression tissulaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule, la forme soluble d'ACE2 pourrait être un facteur protecteur du Covid-19. L'activité d'ACE2 circulante est effectivement faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'oestrogènes [66]. Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID-19 [67].

De plus, selon la littérature, le faible taux d'hospitalisation des femmes en réanimation pourrait s'expliquer par leur sensibilité réduite aux infections virales [275].

### **Comorbidités**

La présence de comorbidités, telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les cardiopathies, les maladies pulmonaires chroniques et le cancer, ont été décrits comme des facteurs de risque de maladie sévère pouvant entraîner une hospitalisation en réanimation [122],[273].

Dans d'autres études, l'obésité et le tabagisme étaient associés à des risques accrus [57], [276].

L'âge avancé, le sexe masculin et les comorbidités, y compris les maladies cardiaques chroniques, les maladies pulmonaires chroniques non asthmatiques, les maladies rénales chroniques, les maladies hépatiques et l'obésité, étaient associées à une mortalité plus élevée à l'hôpital [277].

Dans notre série, nous avons noté une recrudescence des comorbidités chez les patients COVID-19 admis en réanimation avec une prédominance de l'hypertension artérielle et du

diabète et d'une manière moindre les cardiopathies et le tabagisme. Nos résultats corroborent les données de la littérature.

Nos résultats suggèrent qu'au Maroc, le SARS-CoV-2 est plus susceptible de provoquer une maladie sévère chez les hommes adultes âgés de plus de 60 ans et présentant des comorbidités notamment l'HTA et le diabète.

De multiples explications peuvent être avancées pour l'association apparente du diabète préexistant et la gravité du COVID-19.

Une maladie plus grave, un SDRA et une mortalité accrue étaient associés au diabète. Cela pourrait être attribué à une immunité innée altérée qui est la première ligne de défense contre le SARS-CoV-2[278]. Plusieurs défauts de l'immunité ont été associés à une hyperglycémie. Un diabète mal contrôlé a été associé à une réponse proliférative des lymphocytes inhibée à différents types de stimuli [44], ainsi qu'à une altération des fonctions des monocytes / macrophages et des neutrophiles[279] . Une réaction d'hypersensibilité de type retardée anormale [280]et un dysfonctionnement de l'activation du complément [281] ont également été décrits chez des patients diabétiques.

En plus l'inflammation chronique, le diabète est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par de multiples anomalies métaboliques et vasculaires qui peuvent affecter notre réponse aux pathogènes. L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline favorisent une synthèse accrue des produits finaux de glycosylation et des cytokines pro-inflammatoires, le stress oxydatif, en plus de stimuler la production de molécules d'adhésion qui interviennent dans l'inflammation tissulaire. Ce processus inflammatoire peut constituer le mécanisme sous-jacent qui conduit à une plus grande propension aux infections, avec des résultats moins bons chez les patients diabétiques [279].

L'hypothèse que le traitement du diabète et de l'hypertension avec des inhibiteurs de l'ECA et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II des médicaments entraînant une régulation positive de l'ECA2. L'expression accrue de ECA2 faciliterait l'infection par Covid-19 et augmente le risque de développer une maladie grave et mortelle [282].

## **4. Signes cliniques**

Selon une revue systématique avec méta-analyse sur les caractéristiques cliniques de la Covid-19 (Fu et al., 2020) en Chine, les symptômes communs aux patients de réanimation(n=3600) étaient la fièvre (50–98 %), la fatigue (38 %), la toux (66–88 %), la dyspnée (63,5 - 88 %) et les expectorations (42 %) [283].

Dans l'étude de Cummings et al. [284] (n=257) aux États-Unis, ils ont retrouvé une prédominance de la dyspnée (74 %), suivie d'une toux (66 %) et d'une myalgie (26 %).

Yang et al.[98] ont rapporté une prédominance de la toux (77 %), suivie de la dyspnée (63,5 %) et de malaises (35 %).

Dans notre série, nous avons retrouvé une prédominance de la dyspnée (81.5 %), de la fièvre (46%), et de la toux (32%). Nos résultats sont à peu près similaires aux résultats rapportés par ces études et confirment la constance de la dyspnée et de la toux retrouvée dans la littérature.

L'allongement du délai entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital a été associé à un risque d'admission directe/transfert en réanimation ce qui rend la prise en charge difficile et compliquée et diminue la chance de survie des patients

## **5. Diagnostic de la maladie Covid-19**

La TDM thoracique est une modalité d'imagerie conventionnelle non invasive avec une précision et une rapidité élevée. Sur la base des données disponibles publiées dans la littérature récente, presque tous les patients atteints de Covid-19 présentaient des images tomodensitométriques caractéristiques dans le processus de la maladie [286],[287].

Dans une cohorte les taux positifs de test RT-PCR et de TDM thoracique étaient respectivement de 59% (601/1014) et de 88% (888/1014) pour le diagnostic des patients suspects de COVID-19.

97% des patients confirmés par des tests RT-PCR ont montré des résultats positifs au TDM thoracique.

Pour les patients avec des tests RT-PCR négatifs, plus de 70% avaient des manifestations CT typiques.

Cela indique que l'imagerie par TDM peut être très utile dans la détection précoce des cas suspects [114].

La RT-PCR joue un rôle essentiel dans la détermination de l'hospitalisation et de l'isolement des patients individuels. Cependant, son manque de sensibilité, sa stabilité insuffisante et son temps de traitement relativement long ont nui au contrôle de l'épidémie de la maladie. En outre, un certain nombre de facteurs externes peuvent affecter les résultats des tests RT-PCR, y compris les opérations d'échantillonnage, la source des échantillons (voies respiratoires supérieures ou inférieures), le moment de l'échantillonnage (période différente du développement de la maladie) et les performances des kits de détection. En tant que tels, les résultats des tests RT-PCR doivent être interprétés avec prudence [287].

Le diagnostic précoce de la nouvelle maladie COVID-19 est crucial pour le traitement et le contrôle de la maladie. Par rapport à la RT-PCR, l'imagerie par TDM thoracique peut être une méthode plus fiable et sensible pour diagnostiquer et évaluer la maladie et cela a été confirmée par notre étude.

Chez les patients avec des tests RT-PCR négatifs, une combinaison d'antécédents d'exposition, de symptômes cliniques, de caractéristiques d'imagerie CT typiques doit être utilisée pour identifier le Covid-19 avec une sensibilité plus élevée.

## **6. Prise en charge**

Jusqu'à présent, aucun traitement spécifique n'a été recommandé pour l'infection par coronavirus. Le traitement varie d'un pays à l'autre selon le protocole national établi. Les données de la littérature et l'OMS s'accordent sur le fait que les corticoïdes, notamment la dexaméthasone, réduirait le nombre de décès en réanimation [288].

Les autres traitements tel que les antiviraux, les antibiotiques et les anticoagulants ont un usage qui varie d'un pays à l'autre.

Au Maroc, le protocole national (**Voir annexe**) préconise principalement l'utilisation de l'association HCQ -azithromycine en première intention, les antiviraux(lopinavir/ritonavir) en deuxième position, ainsi que les corticoïdes et les anticoagulantes ainsi que la prise en charge ventilatoire.

Les antibiotiques sont préconisés si des arguments en faveur d'une surinfection bactérienne sont présents.

## **6.1. Prise en charge ventilatoire**

En absence de thérapie antivirale d'efficacité démontrée, le traitement des patients souffrant d'insuffisance respiratoire sur pneumonie à SARS-Cov-2 est essentiellement basé sur la prise en charge ventilatoire protectrice, qui constitue habituellement la pierre angulaire du traitement du SDRA [289].

Dans notre série les 40% ont nécessité la ventilation mécanique invasive (intubation ou trachéotomie) presque le même pourcentage 42% a été rapporté dans l'étude de Yang et al. (n=52) [290].

Or dans une série de cas rétrospectifs de 1591 patients ce pourcentage était plus élevé 88% [272].

Ces patients ont présenté une aggravation des symptômes de détresse respiratoire ou une défaillance multiorganiques lors de l'administration d'un traitement non invasif à l'O<sub>2</sub>.

La décision d'intubation repose principalement sur des jugements cliniques et varie d'un cas à l'autre. Il existe une notion selon laquelle la VNI provoque une large dispersion des aérosols augmente ainsi le risque de transmission aux travailleurs de la santé. Cela pourrait être l'une des raisons qui incitent les médecins à choisir la VI plutôt que la VNI parmi les décisions cliniques [291].

Nous devons admettre que certains patients COVID-19 qui ont développé une détresse respiratoire qui s'aggrave progressivement étaient réfractaires à la VNI. L'intubation est inévitable dans ces cas. Il a été rapporté que l'intubation peut être évitée avec succès par HFNO [292].

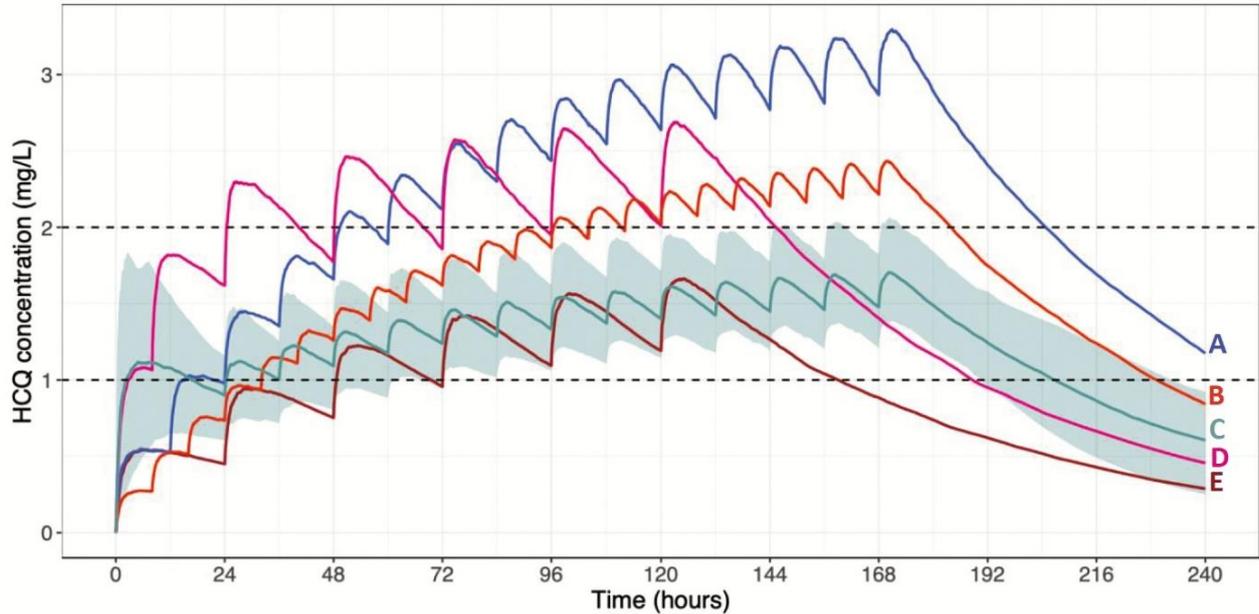
## **6.2. Hydroxychloroquine en réanimation**

L'HCQ possède des propriétés pharmacocinétiques (PK) très particulières qui nécessitent certaines précautions.

À ce jour, ces paramètres PK ont été estimés à partir d'études menées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus [293]. Cependant, les changements physiologiques chez les patients perfusés et ventilés présentant une défaillance d'organes multiples peuvent modifier les paramètres PK de l'HCQ [151],[295].

Les concentrations résiduelles de HCQ > 1 mg / L et < 2 mg / L ont été considérées comme thérapeutiques [165].

Les différents schémas posologiques utilisés dans les essais cliniques ont été simulés afin de déterminer la variabilité des paramètres HCQ PK (Figure 38).



**Figure 38 : les différents profils pharmacocinétiques des schémas posologiques de hydroxychloroquine [151]**

**Profil A : 400 mg deux fois par jour pendant 7 jours.**

**Profil B : 200 mg 3 fois par jour pendant 7 jours.**

**Profil C : dose de de 800 mg suivie de 200 mg deux fois par jour pendant 6 jours (recommandé)**

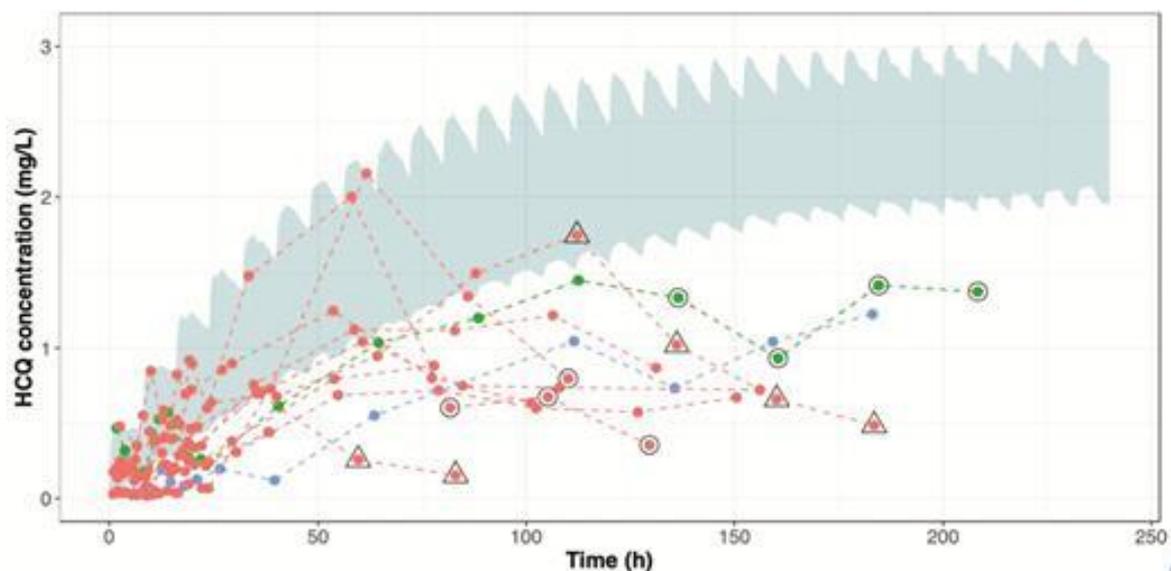
**Profil D : une dose de charge de 800 mg suivie de 600 mg 8 heures plus tard, puis de 600 mg une fois par jour pendant 4 jours.**

**Profil E : 400 mg une fois par jour pendant 5 jours.**

**La zone ombrée verte représente l'intervalle de simulation de 90 % du traitement C.**

Cette simulation propose une dose de charge de 800 mg suivie de 200 mg deux fois par jour pendant 6 jours pour atteindre rapidement les niveaux cibles sans dépasser 2 mg/L.

L'étude PK prospective sur 13 patients admis en USI[151], et qui ont reçu 200 mg de HCQ par voie orale, 3 fois par jour pendant 10 jours a montré que le schéma posologique utilisé est inapproprié pour atteindre un niveau sanguin cible supposé de 1 à 2 mg/L (Figure 39).



**Figure 39 : Données pharmacocinétiques chez les patients gravement malades et simulation [151]**

**Les points rouges représentent les taux sanguins de HCQ pour un schéma posologique de 200 mg 3 fois par jour**

**Les triangles représentent les taux sanguins de HCQ après l'arrêt du traitement**

**Les cercles représentent les taux sanguins de HCQ pour un schéma posologique de 200 mg deux fois par jour.**

**La zone ombrée verte représente l'intervalle de simulation de 90 % obtenu avec le modèle de Carmichael et al [293] pour l'HCQ à 200 mg 3 fois par jour.**

Sur la base des résultats de ces résultats nous pouvons dire que :

L'utilisation d'HCQ chez les patients COVID-19 en réanimation est difficile et que sa prescription est risquée puisque L'HCQ présentait une variabilité pharmacocinétique marquée avec une très longue demi-vie (5 à 40 jours), notamment en raison d'une large distribution dans le sang et les tissus en plus des changements physiologiques chez les patients perfusés et

ventilés présentant une défaillance d'organes (modification du volume de distribution, la fixation aux protéines plasmatiques...).

Le schéma posologique de 200 mg 3 fois par jour est inapproprié pour atteindre un taux sanguin cible supposé de 1 à 2 mg / L chez les patients admis en réanimation.

Une posologie journalière qui dépasse 600mg peut être responsable d'une incidence accrue d'événements indésirables, les plus graves dans cette population, la toxicité cardiaque, caractérisée par un allongement de l'intervalle QT, peut entraîner une arythmie chez les patients à risque.

Nous démontrons que le schéma posologique utilisé dans notre étude peut être inefficace, des études PK sont nécessaires pour définir le schéma posologique optimal pour les patients COVID-19 en USI.

### **6.3. Anticoagulation**

La maladie Covid-19 est associée à une atteinte endothéliale et à l'hypercoagulabilité. Biologiquement, cet état d'hyper coagulation se traduit par une augmentation des D-dimères.

La fréquence d'évènements thrombotiques en cas d'infection par le SARS-CoV2 semble plus élevée sur les premières études observationnelles publiées notamment sur des malades admis en USI : elle varie entre 20 et 30% [297],[298].

Le dysfonctionnement des cellules endothéliales induit par une infection entraîne une production excessive de thrombine et un arrêt de la fibrinolyse, ce qui indique un état d'hypercoagulation chez un patient infecté [296], en plus l'hypoxie trouvée dans le Covid-19 sévère peut stimuler la thrombose non seulement en augmentant la viscosité du sang, mais également en utilisant une voie de signalisation dépendante du facteur de transcription inductible par l'hypoxie [297].

Des complications thrombotiques veineuses et artérielles peuvent survenir plus souvent avec la COVID-19 qu'avec d'autres insuffisances respiratoires. En France, les patients atteints de COVID-19 souffrant d'un SDRA étaient 6 fois plus susceptibles de présenter une embolie pulmonaire comparativement aux patients dont le SDRA résultait d'autres causes [298].

Dans une série de 107 cas consécutifs de COVID-19 admis dans une USI en France, 20 % ont présenté une thromboembolie veineuse (TEV), malgré une anticoagulation prophylactique [294].

Dans une cohorte prospective, une forte prévalence de thromboses cliniquement pertinentes, essentiellement des embolies pulmonaires (16,7%) a été rapportée, chez les patients Covid-19 admis en USI pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Ces complications thrombotiques sont survenues malgré une anticoagulation prophylactique ou thérapeutique [298].

Une autre étude rétrospective a montré que les patients hospitalisés atteints de COVID-19 qui ont reçu un traitement anticoagulant ont des niveaux de D-dimères bas par rapport aux patients qui n'ont reçu aucun traitement. Le traitement par anticoagulation thérapeutique a été associé à une amélioration de la mortalité des patients hospitalisés par rapport à l'anticoagulation prophylactique seule (63% versus 86,2%) chez les patients nécessitant une ventilation mécanique [299].

Une étude menée dans un hôpital à New York a également trouvé une amélioration de la mortalité avec l'anticoagulation (29,1% versus 62,7%) chez 395 patients intubés [300].

Tout cela suggère que des traitements antithrombotiques précoces et prolongés comme les anticoagulants peuvent être utiles chez les cas sévères de Covid-19.

Donc l'anticoagulothérapie à dose thromboprophylactique est largement recommandée chez les patients atteints de Covid-19 et avec des doses plus importantes voire curatives en tenant compte du risque hémorragique chez les patients gravement malades admis en USI afin de limiter l'impact de cette hypercoagulabilité [301].

Dans notre série le risque thrombotique semble élevé à très élevé (L'alitement, l'âge avancé, l'obésité, la ventilation artificielle...) c'est pour cela que la majorité des patients ont bénéficié d'une héparinothérapie curative par une HBPM, enoxaparine à la dose de 100 ui/kg/12 h SC, ou par HNF à la dose de 500 ui/kg/24 h en cas d'IR sévère.

## 6.4. Corticothérapie

Dans notre série, 72% des patients ont reçu des corticoïdes notamment le méthylprednisolone (80%).

Les patients atteints de COVID-19 sévère peuvent développer une réponse inflammatoire systémique qui peut entraîner des lésions pulmonaires et un dysfonctionnement des organes multisystémiques. Il a été proposé que les puissants effets anti-inflammatoires des corticostéroïdes pourraient prévenir ou atténuer ces effets délétères.

Les recommandations sur l'utilisation des corticostéroïdes pour COVID-19 sont largement basées sur les données de l'essai RECOVERY, un vaste essai multicentrique, randomisé et ouvert réalisé au Royaume-Uni. Cet essai a comparé les patients hospitalisés qui ont reçu jusqu'à 10 jours de dexaméthasone à ceux qui ont reçu la norme de soins. La mortalité à 28 jours était plus faible chez les patients randomisés pour recevoir de la dexaméthasone que chez ceux ayant reçu les soins standard. Cet avantage a été observé chez les patients qui étaient ventilés mécaniquement (mortalité 29,3% dans le bras dexaméthasone contre 41,4%) ou qui avaient besoin d'un supplément d'oxygène (mortalité 23,3% dans le bras dexaméthasone contre 26,2%) [189].

Sept essais contrôlés randomisés incluant un total de 1703 patients ont évalué l'utilisation de corticostéroïdes chez les patients atteints de SDRA. Une méta-analyse des résultats de ces essais a démontré que, par rapport au placebo, la corticothérapie réduisait le risque de mortalité toutes causes confondues [302].

Une étude monocentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo sur la méthylprednisolone de courte durée chez des patients hospitalisés atteints de pneumonie à COVID-19 (n = 416) a montré que l'utilisation de méthylprednisolone en fonction du poids pendant 5 jours ne réduit pas la mortalité globale à 28 jours. Or dans une analyse en sous-groupe, la mortalité chez les personnes âgées de plus de 60 ans était plus faible dans le groupe méthylprednisolone que dans le groupe placebo [303].

## 6.5. Antibiothérapie

En réanimation, une céphalosporine de troisième génération associée à un macrolide sera privilégiée, afin de couvrir *Legionella pneumophila* [195].

La décision de traiter se fait sur un faisceau d'arguments qui intègre la fragilité du terrain, l'aggravation de la dyspnée, des signes généraux, des constatations auscultatoires et l'évolution biologique.

54% des patients ont bénéficié d'une antibiothérapie intraveineuse.

La ceftriaxone est l'antibiotique le plus utilisé seul (37%) ou en association avec un macrolide (20%), suivi des carbapénèmes.

Cette utilisation importante d'antibiotiques est expliquée par le taux relativement élevé de surinfections bactériennes trouvé dans notre étude, ainsi en considérant les comorbidités et signes de gravité, les patients ayant reçu des antibiotiques en unités de réanimation étaient éligibles à l'instauration d'une antibiothérapie afin de ne pas méconnaître une surinfection bactérienne chez ces patients graves et fragiles.

Conformément aux recommandations, les prescripteurs ont davantage instauré une C3G chez les patients présentant des signes cliniques ou radiologique d'une surinfection bactérienne, et l'association C3G + macrolide ou des carbapénèmes en cas de signe de gravité.

Dans une étude qui a essayé de mettre en évidence l'intérêt des antibiotiques au cours de la Covid-19, l'évolution était cependant plus défavorable que sans antibiotiques, ce qui est probablement expliqué par la sévérité initiale plus importante de ces patients.

Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact d'une antibiothérapie au cours du Covid-19 [304].

## 7. Taux de SDRA.

Les complications au cours de la COVID-19 sont très fréquentes, le SDRA est la complication la plus retrouvée dans la littérature [308],[309]. Cette observation a été confirmée dans notre étude avec une proportion similaire à celle retrouvée dans la littérature.

Selon un rapport du Lancet, le SDRA est la principale cause de décès de la maladie COVID-19 [41].

Le SDRA représente l'événement immunopathologique commun pour les infections par le SRAS-CoV-2, le SRAS-CoV et le MERS-CoV [76].

La tempête de cytokines est l'un des principaux mécanismes du SDRA, la réponse inflammatoire systémique non contrôlée qui résulte de la libération de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires et les chimiokines par les cellules effectrices immunitaires dans l'infection par le SRAS-CoV [44],[79],[80].

Cette libération accrue des cytokines va déclencher une attaque agressive du système immunitaire contre l'organisme, provoquer un SDRA et une défaillance multiviscérale, comme elle peut entraîner la mort dans les graves cas d'infection par le SARS-COV-2 [76].

## **8. Surinfection**

Dans notre série la prescription des antibiotiques était importante à cause de taux élevé de surinfections bactériennes enregistré.

Néanmoins, une infection bactérienne concomitante ou secondaire a été rarement et signalée (4,8 à 15 %) dans les grande série de COVID-19 publiée à ce jour.[120], [283]

Les surinfections chez les patients COVID-19 ont été principalement liées à l'admission aux soins intensifs, en particulier avec l'utilisation de la ventilation mécanique (La pneumonie associée à la ventilation mécanique) et des cathéters [307].

Les patients de notre série étaient vulnérables et suivaient un traitement entraînant une immunosuppression sévère ainsi que plusieurs ont subi des gestes invasifs (intubation, sondage urinaire, pose de cathéters vasculaires...) donc plus susceptibles de développer une surinfection.

Le taux de surinfections bactériennes semble important c'est pour cela qu'il faut améliorer les conditions d'hygiène et de prévention afin de minimiser les infections nosocomiales.

## **9. Taux de mortalité**

Des séries de cas précédentes ont montré une mortalité élevée chez les patients atteints d'une forme grave de COVID-19 qui ont été hospitalisés.

Dans une série de cas rétrospectifs regroupant 1591 patients hospitalisés dans une USI de Lombardie, en Italie, la mortalité globale était de 26% [272]. Or la majorité de la cohorte était

toujours à l'USI au moment de la publication. La mortalité chez les patients sortis de l'USI (décès ou congé) était de 61 %.

Dans une série de 24 cas de Seattle[308], et une autre de 52 cas gravement malade admis dans une USI de Wuhan, en Chine[290], la mortalité chez les patients sortis de l'USI était de 57 % et 80% respectivement.

Dans notre étude, le taux de létalité était de 70 % pour les patient admis en réanimation.

Nos résultats sont comparables à ceux des séries de cas de Lombardie, de Seattle, et de Wuhan. Or ils étaient supérieurs à ceux trouvés dans une série de cas de 117 patients (canada) ou le taux de mortalité était 15.4%[309] et 25% dans une autre étude observationnelle rétrospective de 140 patients [310].

Le taux de létalité élevé rapporté par notre étude peut s'expliqué par plusieurs raisons :

- L'âge avancé de nos patients: plus de 82% des décédés ont un âge supérieur à 60 ans avec un âge moyen de 67.6 ans. En effet, l'âge supérieur à 65 ans apparaissait comme fortement associé à la mortalité [277] cela pourrait expliquer en partie le taux de mortalité élevé.
- La fréquence élevée des comorbidités notamment l'HTA, le diabète dans notre série.
- Le taux de surinfection important.
- Diagnostic et prise en charge retardés : Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital était 8.7 jours (n=70) c'est-à-dire que les malades ont resté chez eux plus de 8 jours malgré la présence des symptômes de la maladie Covid-19 et leur consultation était aggravation de leurs états ce qui a rendu la prise en charge plus compliquée et a diminué leurs chances de survie. L'allongement du délai entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital a été associé à un risque d'admission directe ou de transfert en réanimation. Une prise en charge appropriée dès l'apparition des premiers symptômes permettraient d'éviter les hospitalisations tardives [311].



# Conclusion



L'infection par le SARS-CoV-2 appelée la COVID-19 constitue un problème majeur de santé publique au Maroc et dans le monde, c'est une infection virale causée par un  $\beta$ -coronavirus et qui est devenue rapidement une pandémie. Elle se transmet principalement par un contact rapproché avec des personnes infectées. Elle touche plus l'homme que la femme, de tout âge mais elle est plus grave chez les sujets âgés qui présentent des comorbidités. Elle infecte les cellules hôtes présentant des récepteurs à l'angiotensine 2, comme l'épithélium respiratoire. La présentation clinique est très polymorphe, elle peut donner un syndrome grippal, un tableau digestif avec diarrhées et vomissements, un tableau de détresse respiratoire aiguë, toutefois, elle peut être asymptomatique. La PCR en temps réel est utilisée comme outil de diagnostic et les résultats de la TDM sont importants à la fois pour le diagnostic et le suivi. À ce jour, il n'y a aucune preuve d'un traitement efficace contre le COVID-19. Les principaux traitements utilisés pour traiter la maladie sont les médicaments antiviraux, chloroquine / HCQ et la thérapie respiratoire. Des mesures de prévention sont indispensables pour réduire la propagation du virus et la vaccination sera la clé d'une immunisation sur le long terme.

Dans notre étude nous avons rapporté l'épidémiologie, les caractéristiques cliniques, le traitement et les résultats cliniques de 230 cas confirmés de COVID-19 admis dans les services de réanimation.

L'âge avancé, le sexe masculin et les comorbidités étaient associées au développement d'une maladie sévère et à une mortalité élevée à l'hôpital.

L'augmentation spectaculaire du nombre des patients admis et la durée prolongée du séjour ont constitué un défi sans précédent pour la médecine intensive.

Un suivi médical et une prise en charge appropriée dès l'apparition des premiers symptômes permettraient d'éviter les hospitalisations tardives et la complication de la maladie.

En très peu de temps, le système de soin et la société ont été profondément mis à l'épreuve par un nouveau virus émergent. Pourtant, le ministère de la Santé s'est révélé résilient en parvenant à déployer une réponse d'urgence, à mettre au point une série de protocoles thérapeutiques pour les malades COVID-19, à équiper les hôpitaux à travers le pays en matériel médical et de protection, tout en augmentant rapidement la capacité en lits et les services de soins intensifs et à intensifier ses efforts de communication en assurant des points quotidiens sur l'évolution de la situation épidémiologique en s'appuyant sur un système d'information

électronique rassemblant les résultats des tests de diagnostic, permettant ainsi un suivi en temps réel de l'épidémie et des prises de décision fondées sur des données fiables.

Pourtant le système de santé marocain doit tirer des leçons de cette crise sanitaire et devra, à l'avenir, être en mesure d'absorber de nouveaux chocs et d'assurer une meilleure prise en charge de tous les patients.



# Résumés



## Résumé

**Titre :** Caractéristiques des patients Covid-19 admis en services de réanimation à l'hôpital Ibn Sina de Rabat : Etude descriptive à propos de 230 cas.

**Auteur :** Bay bay Yassine

**Mots clés :** Sars-CoV-2 ; Caractéristiques épidémiologiques ; Réanimation ; Hydroxychloroquine.

**Introduction :** L'infection par le SARS-CoV-2 (COVID-19) constitue un problème majeur de santé publique au Maroc et à travers le monde, c'est une pandémie causée par un  $\beta$ -coronavirus.

L'objectif de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, et évolutives des patients COVID-19 admis en services de réanimation à l'Hôpital Ibn Sina de Rabat.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 230 patients gravement malades avec une infection par le SARS-CoV-2 sur une durée de 3 mois entre Août et Octobre 2020.

**Résultats et discussion :** Durant la période d'étude, le nombre total des patients admis était de 316, dont 230 ont été inclus. 67% des patients étaient de sexe masculin avec un âge moyen de  $66.5 \pm 13.57$  ans. 80 % avaient au moins une comorbidité médicale, dont l'hypertension artérielle (41 %) et le diabète (40 %). Les signes cliniques les plus fréquents étaient la dyspnée (82 %) compliquée par le SDRA, la fièvre (45 %) et la toux (32.5 %). Concernant le traitement, la majorité des patients ont reçu l'association hydroxychloroquine-azithromycine, des héparines des corticoïdes ainsi que des antibiotiques. La prise en charge ventilatoire était indispensable avec une durée moyenne de séjour en réanimation de  $7 \pm 4.9$  jours. Le taux de létalité était de 70 %.

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature, avec un taux de létalité comparable à celui en Italie et en Chine.

**Conclusion :** L'épidémie de Covid-19 a mis à rude épreuve le système de santé marocain.

C'est donc tout un écosystème qui devra, à l'avenir, être en mesure d'absorber de nouveaux chocs et d'assurer une meilleure prise en charge de tous les patients.

# Abstract

**Title:** Characteristics of Covid-19 patients admitted to the intensive care unit at IBN-SINA Hospital in Rabat: a descriptive study of 230 cases.

**Author:** Baybay Yassine

**Keywords:** Sars-CoV-2; Epidemiological characteristics; Intensive care; Hydroxychloroquine.

**Introduction:** The SARS-CoV-2 infection called COVID-19 is a major public health problem in Morocco and worldwide, it is a viral infection caused by a  $\beta$ -coronavirus and has developed rapidly into a pandemic.

The objective of our study is to describe the epidemiological, clinical, therapeutic, and evolutionary characteristics of COVID-19 patients admitted to the intensive care unit at IBN-SINA Hospital of Rabat.

**Materials and methods:** This is a retrospective descriptive study of 230 critically ill patients with confirmed SARS-CoV-2 infection over a 3-month period between August 2020 and October 2020.

**Results:** During the study period, the overall number of patients admitted was 316, of whom 230 were included in this study. 67 % of the patients were male with a mean age of  $66.5 \pm 13.57$  years. The majority of patients (80%) had at least one medical comorbidity, including hypertension (41%) and diabetes (40%). The most frequent clinical signs were dyspnea (82%) complicated by ARDS, fever (45%) and cough (32.5%). Regarding treatment, most patients received hydroxychloroquine-azithromycin combination, heparins, corticosteroids and antibiotics. Ventilatory management was essential with a median intensive care unit stay of  $7 \pm 4.9$  days. The case fatality rate was 70%.

These results are similar to those found in the literature, with a case fatality rate comparable to that in Italy and China.

**Conclusion:** The Covid-19 epidemic has challenged the Moroccan health care system. In the future, an entire ecosystem will have to be able to absorb new shocks and ensure better care for all patients.

## ملخص

**العنوان:** خصائص مرضى كوفيد-19 بوحدة العناية المركزة بمستشفى ابن سينا بالرباط: دراسة وصفية لـ 230 حالة

**المؤلف:** ياسين باي باي

**الكلمات الرئيسية:** Sars-CoV-2; الخصائص الوبائية; إنعاش; هيدروكسي كلوروكوين .

**مقدمة:** تعتبر العدوى بـ SARS-CoV-2 المسماة كوفيد-19 مشكل الصحة العمومية في المغرب وحول العالم، وهي عدوى فيروسية يسببها فيروس  $\beta$  التاجي والتي سرعان ما أصبحت وباءً.

يهدف عملنا إلى وصف الخصائص الوبائية والسريية والعلاجية والتطورية لمرضى كوفيد-19 في وحدات العناية المركزة في مستشفى ابن سينا بالرباط.

**المواد والأساليب:** هذه دراسة وصفية رجعية لـ 230 مريضاً مصاباً بعدوى خطيرة مؤكدة بفيروس SARS-CoV-2 على مدى 3 أشهر بين أغسطس 2020 وأكتوبر 2020.

**النتائج:** بلغ العدد الإجمالي للمرضى خلال فترة الدراسة 316 مريضاً، تم تضمين 230 منهم في هذا العمل. كان ثلث المرضى (67%) من الذكور بمتوسط عمر  $66.5 \pm 13.57$  سنة. كما كان لدى غالبية المرضى (80%) اعتلال مشترك واحد على الأقل كارتفاع ضغط الدم (41%) ومرض السكري (40%). كانت العلامات السريية الأكثر شيوعاً هي ضيق التنفس متسببة متلازمة الضائقة التنفسية الحادة، والحمى (45%) والسعال (32.5%). فيما يتعلق بالعلاج، تلقى غالبية المرضى (82%) الهيدروكسي كلوروكوين - أزيثروميسين، الهيبارين، الكورتيكوستيرويدات، والمضادات الحيوية. كان التنفس الصناعي ضرورياً خلال التكفل بالمرضى مع متوسط مدة الإقامة في العناية المركزة يصل إلى  $7 \pm 4.9$  يوم. وبلغ معدل الوفيات 70%. تتشابه هذه النتائج مع تلك الموجودة في الأدبيات، مع معدل إماتة مماثل لذلك الموجود في إيطاليا والصين.

**خلاصة:** وضع وباء كوفيد-19 نظام الرعاية الصحية في المغرب أمام اختبار صعب لذلك يجب أن يكون قادراً في المستقبل على امتصاص الصدمات الجديدة وتقديم رعاية أفضل لجميع المرضى.



# **Annexes**



## 6. Protocole thérapeutique

- **Traitement de première intention :**

<b>Chloroquine</b> 500 mg X 2/j, pendant 7 jours <b>Ou</b> <b>Sulfate d'hydroxychloroquine</b> 200 X3/j pendant 7 jours	<b>En association avec l'Azithromycine</b> 500 mg à J1, puis 250 mg /jour de J2 à J7
---	---

- **Traitement de deuxième intention :**  
**Association Lopinavir/Ritonavir :** 400mg X 2 par jour pendant 7 jours.
- **Antibiothérapie :** Non systématique, indiquée si surinfection bactérienne.

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

- **Nébulisation :** à utiliser si besoin, avec les précautions nécessaires en matière de prévention des infections liées aux soins.
- **Héparine à bas poids moléculaire,** si alitement.

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

## 7. Critères de transfert en réanimation

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

- Troubles neurologiques : les troubles de la conscience ;
- Polypnée : FR > ou égale à 30 cycles par min ;
- TA systolique < 90 mmHg ;
- Fréquence cardiaque : > 120 bat/min ;
- Saturation en oxygène < 92 % sous 4l/min d'O<sub>2</sub>.

## FICHE D'EXPLOITATION

### Patient :

Age :

Sexe : M  F

Poids en Kg

Comorbidités et terrain : .....

### Caractéristiques cliniques, diagnostic et prise en charge :

Présence de symptômes Oui  Non

Si oui, lesquels : .....

Date d'admission en réanimation :

Durée de séjour :

#### Diagnostic :

RT-PCR Oui  Non

Si oui Positif  Négatif

TDM Oui  Non

Si oui quel CORAD : .....

#### Prise en charge :

Protocole : Hydroxychloroquine + Azithromycine  Lopinavir/Ritonavir

Posologie : .....

Anticoagulation : ..... Posologie : .....

Corticothérapie : ..... Posologie : .....

Antibiothérapie : ..... Posologie : .....

Autres : .....

Prise en charge ventilatoire : Oxygénothérapie standard  VNI  VI

Surinfection Oui  Non

Si oui : Nature prélèvement positif : .....

Germe isolés : .....

Evolution : Evolution favorable  Décès



# Références



- [1] M. Cascella, M. Rajnik, A. Cuomo, S. C. Dulebohn, et R. Di Napoli, in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Consulté le: août 09, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- [2] « [https://www.sante.gov.ma/Publications/Pages/Bullten\\_%c3%89pid%c3%a9miologique.aspx](https://www.sante.gov.ma/Publications/Pages/Bullten_%c3%89pid%c3%a9miologique.aspx) ». [https://www.sante.gov.ma/Publications/Pages/Bullten\\_%c3%89pid%c3%a9miologique.aspx](https://www.sante.gov.ma/Publications/Pages/Bullten_%c3%89pid%c3%a9miologique.aspx) (consulté le août 09, 2020).
- [3] R. Choudhary et A. K. Sharma, « Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance », *New Microbes New Infect.*, vol. 35, p. 100684, mai 2020, doi: 10.1016/j.nmni.2020.100684.
- [4] J. Andreani *et al.*, « In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect », *Microb. Pathog.*, vol. 145, p. 104228, août 2020, doi: 10.1016/j.micpath.2020.104228.
- [5] « Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602561/> (consulté le juill. 06, 2021).
- [6] Y. Chen, Q. Liu, et D. Guo, « Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 4, p. 418-423, 2020, doi: 10.1002/jmv.25681.
- [7] C. Vellas, P. Delobel, P. De Souto Barreto, et J. Izopet, « COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective », *J. Nutr. Health Aging*, vol. 24, n° 7, p. 685-691, juill. 2020, doi: 10.1007/s12603-020-1416-2.
- [8] I. Jamai Amir, Z. Lebar, G. yahyaoui, et M. Mahmoud, « vaccinales », *Option/Bio*, vol. 31, n° 619, p. 15-20, juill. 2020, doi: 10.1016/S0992-5945(20)30178-1.
- [9] C. d'agriculture des P. de la Loire, « COVID-19 | De quoi parle-t-on, quels rapports sont possibles avec nos animaux ? », nov. 26, 2020. <https://pays-de-la-loire.chambres-agriculture.fr/actualites/toutes-les-actualites/detail-de-lactualite/actualites/covid-19-de-quoi-parle-t-on-quels-rapports-sont-possibles-avec-nos-animaux/> (consulté le nov. 26, 2020).
- [10] D. Schoeman et B. C. Fielding, « Coronavirus envelope protein: current knowledge », *Virol. J.*, vol. 16, n° 1, p. 69, mai 2019, doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
- [11] N. Kin et A. Vabret, « Les infections à coronavirus humains », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2016, n° 487, p. 25-33, déc. 2016, doi: 10.1016/S1773-035X(16)30369-0.
- [12] « Virology Journal », *Virology Journal*. <https://virologyj.biomedcentral.com/> (consulté le avr. 07, 2021).

- [13] I. Astuti et Ysrafil, « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response », *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 14, n° 4, p. 407-412, juill. 2020, doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.
- [14] A. C. Walls, Y.-J. Park, M. A. Tortorici, A. Wall, A. T. McGuire, et D. Veessler, « Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein », *Cell*, vol. 181, n° 2, p. 281-292.e6, avr. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
- [15] J. Lan *et al.*, « Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor », *Nature*, vol. 581, n° 7807, p. 215-220, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.
- [16] Y. Cong *et al.*, « Nucleocapsid Protein Recruitment to Replication-Transcription Complexes Plays a Crucial Role in Coronaviral Life Cycle », *J. Virol.*, vol. 94, n° 4, janv. 2020, doi: 10.1128/JVI.01925-19.
- [17] S. Perlman et A. A. Dandekar, « Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 5, n° 12, p. 917-927, déc. 2005, doi: 10.1038/nri1732.
- [18] A. A. T. Naqvi *et al.*, « Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.*, vol. 1866, n° 10, p. 165878, oct. 2020, doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878.
- [19] Y. A. Malik, « Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2 », *Malays. J. Pathol.*, vol. 42, n° 1, p. 3-11, avr. 2020.
- [20] A. Vabret, J. Dina, E. Brison, J. Brouard, et F. Freymuth, « Coronavirus humains (HCoV) », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 57, n° 2, p. 149-160, mars 2009, doi: 10.1016/j.patbio.2008.02.018.
- [21] P. S. Masters, « The molecular biology of coronaviruses », *Adv. Virus Res.*, vol. 66, p. 193-292, 2006, doi: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
- [22] F. A. Rabi, M. S. Al Zoubi, G. A. Kasasbeh, D. M. Salameh, et A. D. Al-Nasser, « SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far », *Pathog. Basel Switz.*, vol. 9, n° 3, mars 2020, doi: 10.3390/pathogens9030231.
- [23] K. Yuki, M. Fujiogi, et S. Koutsogiannaki, « COVID-19 pathophysiology: A review », *Clin. Immunol. Orlando Fla*, vol. 215, p. 108427, 2020, doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
- [24] A. H. de Wilde, E. J. Snijder, M. Kikkert, et M. J. van Hemert, « Host Factors in Coronavirus Replication », *Roles Host Gene Non-Coding RNA Expr. Virus Infect.*, vol. 419, p. 1-42, juin 2017, doi: 10.1007/82\_2017\_25.

- [25] M. Hoffmann *et al.*, « SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor », *Cell*, vol. 181, n° 2, p. 271-280.e8, 16 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [26] R. Wölfel *et al.*, « Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 », *Nature*, vol. 581, n° 7809, p. 465-469, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- [27] B. Coutard, C. Valle, X. de Lamballerie, B. Canard, N. G. Seidah, et E. Decroly, « The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade », *Antiviral Res.*, vol. 176, p. 104742, 2020, doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
- [28] P. Seksik, « Infection à SARS-CoV-2 : ce que doit savoir l'hépatogastroentérologue », *Hépatogastro Oncol. Dig.*, vol. 27, n° 5, p. 475-482, mai 2020, doi: 10.1684/hpg.2020.1977.
- [29] P. Zhou *et al.*, « A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin », *Nature*, vol. 579, n° 7798, p. 270-273, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [30] D. Hu *et al.*, « Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 7, n° 1, p. 1-10, sept. 2018, doi: 10.1038/s41426-018-0155-5.
- [31] D. Paraskevis, E. G. Kostaki, G. Magiorkinis, G. Panayiotakopoulos, G. Sourvinos, et S. Tsiodras, « Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event », *Infect. Genet. Evol.*, vol. 79, p. 104212, avr. 2020, doi: 10.1016/j.meegid.2020.104212.
- [32] M. Giovanetti, D. Benvenuto, S. Angeletti, et M. Ciccozzi, « The first two cases of 2019-nCoV in Italy: Where they come from? », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 5, p. 518-521, 2020, doi: 10.1002/jmv.25699.
- [33] Y.-R. Guo *et al.*, « The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status », *Mil. Med. Res.*, vol. 7, n° 1, p. 11, 13 2020, doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- [34] Y. Fan, K. Zhao, Z.-L. Shi, et P. Zhou, « Bat Coronaviruses in China », *Viruses*, vol. 11, n° 3, 02 2019, doi: 10.3390/v11030210.
- [35] « Cyranoski: Did pangolins spread the China coronavirus... - Google Scholar ». [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=Nature&title=Did+pangolins+spread+the+China+coronavirus+to+people?&author=D.+Cyranoski&publication\\_year=2020&doi=10.1038/d41586-020-00364-2](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nature&title=Did+pangolins+spread+the+China+coronavirus+to+people?&author=D.+Cyranoski&publication_year=2020&doi=10.1038/d41586-020-00364-2) (consulté le nov. 29, 2020).

- [36] Y. Jin *et al.*, « Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 », *Viruses*, vol. 12, n° 4, 27 2020, doi: 10.3390/v12040372.
- [37] « Origine probable du pangolin du SRAS-CoV-2 associée à l'épidémie de COVID-19 - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197085/> (consulté le août 30, 2020).
- [38] T. T.-Y. Lam *et al.*, « Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins », *Nature*, vol. 583, n° 7815, p. 282-285, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2169-0.
- [39] D. Wrapp *et al.*, « Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation », *Science*, vol. 367, n° 6483, p. 1260-1263, mars 2020, doi: 10.1126/science.abb2507.
- [40] K. Xiao *et al.*, « Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins », *Nature*, vol. 583, n° 7815, p. 286-289, 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2313-x.
- [41] C. Huang *et al.*, « Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China », *The Lancet*, vol. 395, n° 10223, p. 497-506, févr. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [42] X. Peng, X. Xu, Y. Li, L. Cheng, X. Zhou, et B. Ren, « Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice », *Int. J. Oral Sci.*, vol. 12, mars 2020, doi: 10.1038/s41368-020-0075-9.
- [43] Z.-D. Guo *et al.*, « Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020 », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 26, n° 7, p. 1583-1591, 2020, doi: 10.3201/eid2607.200885.
- [44] J. Qiao, « What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10226, p. 760-762, 07 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30365-2.
- [45] H. Chen *et al.*, « Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records », *The Lancet*, vol. 395, n° 10226, p. 809-815, mars 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- [46] W. Guan *et al.*, « Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China », *N. Engl. J. Med.*, févr. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [47] S. A. Lauer *et al.*, « The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application », *Ann. Intern. Med.*, mars 2020, doi: 10.7326/M20-0504.

- [48] Q. Li *et al.*, « Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 13, p. 1199-1207, mars 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [49] J. A. Backer, D. Klinkenberg, et J. Wallinga, « Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020 », *Eurosurveillance*, vol. 25, n° 5, févr. 2020, doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062.
- [50] CDC, « Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) », *Centers for Disease Control and Prevention*, févr. 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/overview/index-fr.html> (consulté le déc. 02, 2020).
- [51] L. Plaçais et Q. Richier, « [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*, vol. 41, n° 5, p. 308-318, mai 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.04.004.
- [52] « Nouveau coronavirus (2019-nCoV) ». [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQIAh4j-BRCsARIsAGeV12C0WnNYds-1jVWprBzRQyX3sW1h8Y3WtcivxZRFdpQljH\\_-XByslC0aA11EEALw\\_wcB](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQIAh4j-BRCsARIsAGeV12C0WnNYds-1jVWprBzRQyX3sW1h8Y3WtcivxZRFdpQljH_-XByslC0aA11EEALw_wcB) (consulté le nov. 28, 2020).
- [53] Y. Liu, A. A. Gayle, A. Wilder-Smith, et J. Rocklöv, « The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus », *J. Travel Med.*, vol. 27, n° 2, 13 2020, doi: 10.1093/jtm/taaa021.
- [54] F.-X. Lescure *et al.*, « Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 20, n° 6, p. 697-706, 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0.
- [55] K. K.-W. To *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.*, vol. 20, n° 5, p. 565-574, 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- [56] « Coronavirus et Covid-19 », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov> (consulté le déc. 27, 2020).
- [57] D. Wang *et al.*, « Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China », *JAMA*, vol. 323, n° 11, p. 1061-1069, 17 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.

- [58] 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.
- [59] C. Wu *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.*, vol. 180, n° 7, p. 934-943, juill. 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [60] « Réseau Sentinelles > France > Accueil ». <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/> (consulté le nov. 29, 2020).
- [61] W. Liu *et al.*, « Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 14, p. 1370-1371, 02 2020, doi: 10.1056/NEJMc2003717.
- [62] K.-L. Shen et Y.-H. Yang, « Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue », *World J. Pediatr. WJP*, vol. 16, n° 3, p. 219-221, juin 2020, doi: 10.1007/s12519-020-00344-6.
- [63] Elsevier, « COVID-19 Diagnostic et Prise en charge thérapeutique », *Elsevier Connect*. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/aru/covid-19-diagnostic-therapeutique-urgences> (consulté le déc. 04, 2020).
- [64] S. Rao, A. Lau, et H.-C. So, « Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits », *Diabetes Care*, vol. 43, n° 7, p. 1416-1426, 2020, doi: 10.2337/dc20-0643.
- [65] D. Wichmann *et al.*, « Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study », *Ann. Intern. Med.*, vol. 173, n° 4, p. 268-277, 18 2020, doi: 10.7326/M20-2003.
- [66] Q. Zhang *et al.*, « Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender: A case-control study », *Medicine (Baltimore)*, vol. 97, n° 42, p. e12917, oct. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000012917.
- [67] E. Ciaglia, C. Vecchione, et A. A. Puca, « COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children », *Front. Pediatr.*, vol. 8, p. 206, 2020, doi: 10.3389/fped.2020.00206.
- [68] I. Hamming, W. Timens, M. L. C. Bulthuis, A. T. Lely, G. J. Navis, et H. van Goor, « Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis », *J. Pathol.*, vol. 203, n° 2, p. 631-637, juin 2004, doi: 10.1002/path.1570.

- [69] « Note: Virus Clearance through Apoptosis-Dependent Phagocytosis of Influenza A Virus-Infected Cells by Macrophages ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC111841/> (consulté le août 23, 2020).
- [70] X. Li, M. Geng, Y. Peng, L. Meng, et S. Lu, « Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 », *J. Pharm. Anal.*, vol. 10, n° 2, p. 102-108, avr. 2020, doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
- [71] G. Li, X. Chen, et A. Xu, « Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus », *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, n° 5, p. 508-509, juill. 2003, doi: 10.1056/NEJM200307313490520.
- [72] E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, et V. J. Munster, « SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 14, n° 8, p. 523-534, 2016, doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
- [73] J. F.-W. Chan *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 Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10223, p. 514-523, 15 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [74] Y.-Y. Fan *et al.*, « Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection », *Arch. Virol.*, vol. 154, n° 7, p. 1093-1099, 2009, doi: 10.1007/s00705-009-0409-6.
- [75] G. Pascarella *et al.*, « COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review », *J. Intern. Med.*, vol. 288, n° 2, p. 192-206, 2020, doi: 10.1111/joim.13091.
- [76] Z. Xu *et al.*, « Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 4, p. 420-422, avr. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [77] A. E. Williams et R. C. Chambers, « The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? », *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.*, vol. 306, n° 3, p. L217-L230, févr. 2014, doi: 10.1152/ajplung.00311.2013.
- [78] R. Channappanavar et S. Perlman, « Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology », *Semin. Immunopathol.*, vol. 39, n° 5, p. 529-539, 2017, doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
- [79] « Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans | medRxiv ». <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20050575v1> (consulté le août 26, 2020).
- [80] M. M. Lamers *et al.*, « SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes », *Science*, vol. 369, n° 6499, p. 50-54, 03 2020, doi: 10.1126/science.abc1669.

- [81] H. Li *et al.*, « SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10235, p. 1517-1520, 09 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
- [82] G. Feng *et al.*, « COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies », *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 8, n° 1, p. 18-24, mars 2020, doi: 10.14218/JCTH.2020.00018.
- [83] F. Chigr, M. Merzouki, et M. Najimi, « Comment on “The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients” », *J. Med. Virol.*, mai 2020, doi: 10.1002/jmv.25960.
- [84] S. Mizuiri et Y. Ohashi, « ACE and ACE2 in kidney disease », *World J. Nephrol.*, vol. 4, n° 1, p. 74-82, févr. 2015, doi: 10.5527/wjn.v4.i1.74.
- [85] Y. Cheng *et al.*, « Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 », *Kidney Int.*, vol. 97, n° 5, p. 829-838, 2020, doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- [86] « Cao: caractéristiques cliniques des patients infectés par ... - Google Scholar ». [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=medRxiv&title=Clinical+features+of+patients+infected+with+the+2019%C2%A0novel+coronavirus+\(COVID-19\)+in+Shanghai,+China&author=M.+Cao&author=D.+Zhang&author=Y.+Wang&author=Y.+Lu&author=X.+Zhu&publication\\_year=2020&doi=10.1101/2020.03.04.20030395](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=medRxiv&title=Clinical+features+of+patients+infected+with+the+2019%C2%A0novel+coronavirus+(COVID-19)+in+Shanghai,+China&author=M.+Cao&author=D.+Zhang&author=Y.+Wang&author=Y.+Lu&author=X.+Zhu&publication_year=2020&doi=10.1101/2020.03.04.20030395) & (consulté le déc. 08, 2020).
- [87] A. Ransick *et al.*, « Single-Cell Profiling Reveals Sex, Lineage, and Regional Diversity in the Mouse Kidney », *Dev. Cell*, vol. 51, n° 3, p. 399-413.e7, 04 2019, doi: 10.1016/j.devcel.2019.10.005.
- [88] G. Aghagoli, B. Gallo Marin, L. B. Soliman, et F. W. Sellke, « Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review », *J. Card. Surg.*, vol. 35, n° 6, p. 1302-1305, juin 2020, doi: 10.1111/jocs.14538.
- [89] S. Shi *et al.*, « Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China », *JAMA Cardiol.*, vol. 5, n° 7, p. 802-810, 01 2020, doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- [90] « Fox: Pathologie pulmonaire et cardiaque chez les Afro-américains ... - Google Scholar ». [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=medRxiv&title=Pulmonary+and+cardiac+pathology+in+Covid-19:+the+first+autopsy+series+from+New+Orleans&author=S.E.+Fox&author=A.+Akmatbekov&author=J.L.+Harbert&author=G.+Li&author=J.Q.+Brown&publication\\_year=2020&doi=10.1101/2020.04.06.20050575](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=medRxiv&title=Pulmonary+and+cardiac+pathology+in+Covid-19:+the+first+autopsy+series+from+New+Orleans&author=S.E.+Fox&author=A.+Akmatbekov&author=J.L.+Harbert&author=G.+Li&author=J.Q.+Brown&publication_year=2020&doi=10.1101/2020.04.06.20050575) & (consulté le déc. 08, 2020).

- [91] Z. Varga *et al.*, « Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10234, p. 1417-1418, 02 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- [92] J. D. Bouaziz *et al.*, « Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study », *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, vol. 34, n° 9, p. e451-e452, sept. 2020, doi: 10.1111/jdv.16544.
- [93] V. Navel, F. Chiambaretta, et F. Dutheil, « Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2 », *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.*, vol. 19, p. 100735, sept. 2020, doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100735.
- [94] G. Pascarella *et al.*, « Diagnosis and management of COVID-19: a comprehensive examination », *J. Intern. Med.*, vol. 288, n° 2, p. 192-206, 2020, doi: 10.1111/joim.13091.
- [95] M. Singer *et al.*, « The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) », *JAMA*, vol. 315, n° 8, p. 801-810, févr. 2016, doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- [96] C. W. Seymour *et al.*, « Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis », *JAMA*, vol. 321, n° 20, p. 2003-2017, mai 2019, doi: 10.1001/jama.2019.5791.
- [97] J. Xiang *et al.*, « Evaluation of Enzyme-Linked Immunoassay and Colloidal Gold-Immunochromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID-19) », *medRxiv*, p. 2020.02.27.20028787, mars 2020, doi: 10.1101/2020.02.27.20028787.
- [98] J. Zhang *et al.*, « The clinical data from 19 critically ill patients with coronavirus disease 2019: a single-centered, retrospective, observational study », *Z. Gesundheitswissenschaften J. Public Health*, p. 1-4, avr. 2020, doi: 10.1007/s10389-020-01291-2.
- [99] Y. Pan *et al.*, « Epidemiological and Clinical Characteristics of 26 Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Carriers », *J. Infect. Dis.*, vol. 221, n° 12, p. 1940-1947, 11 2020, doi: 10.1093/infdis/jiaa205.
- [100] M. Shen *et al.*, « Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for coronavirus », *J. Pharm. Anal.*, vol. 10, n° 2, p. 97-101, avr. 2020, doi: 10.1016/j.jpha.2020.02.010.
- [101] « RT-PCR quantitative - qRT-PCR Clinisciences ». <https://www.clinisciences.com/achat/cat-rt-pcr-quantitative-qrt-pcr-3474.html> (consulté le janv. 01, 2021).
- [102] « La PCR en temps réel: principes et applications », p. 11.

- [103] X. Yuan *et al.*, « Current and Perspective Diagnostic Techniques for COVID-19 », *ACS Infect. Dis.*, vol. 6, n° 8, p. 1998-2016, août 2020, doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00365.
- [104] J.-L. Gala, O. Nyabi, J.-F. Durant, N. Chibani, et M. Bentahir, « Méthodes diagnostiques du COVID-19 », p. 8.
- [105] V. M. Corman *et al.*, « Assay optimization for molecular detection of Zika virus », *Bull. World Health Organ.*, vol. 94, n° 12, p. 880-892, déc. 2016, doi: 10.2471/BLT.16.175950.
- [106] W. Wang *et al.*, « Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens », *JAMA*, mars 2020, doi: 10.1001/jama.2020.3786.
- [107] F. M. Marty, K. Chen, et K. A. Verrill, « How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 22, p. e76, mai 2020, doi: 10.1056/NEJMc2010260.
- [108] S. Hantz, « Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2020, n° 526, p. 48-56, nov. 2020, doi: 10.1016/S1773-035X(20)30313-0.
- [109] Y. Zhang *et al.*, « Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) », *China CDC Wkly.*, vol. 2, n° 8, p. 123-124, févr. 2020, doi: 10.46234/ccdcw2020.033.
- [110] Y. Li *et al.*, « Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19 », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 7, p. 903-908, 2020, doi: 10.1002/jmv.25786.
- [111] Y. Wang, H. Kang, X. Liu, et Z. Tong, « Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 6, p. 538-539, 2020, doi: 10.1002/jmv.25721.
- [112] Xi M., Wei Q., Qihua F., et Ming G., « Understanding the Influence Factors in Viral Nucleic Acid Test of 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV) », *Chin. J. Lab. Med.*, p. E002-E002, 2020.
- [113] A. Tahamtan et A. Ardebili, « Diagnostic par RT-PCR de l'infection par le virus SARS-CoV-2 », *Expert Rev. Mol. Diagn.*, p. 1-2, avr. 2020, doi: 10.1080/14737159.2020.1757437.
- [114] T. Ai *et al.*, « Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases », *Radiology*, vol. 296, n° 2, p. E32-E40, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200642.

- [115] 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.
- [116] J. F.-W. Chan *et al.*, « Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, n° 5, 23 2020, doi: 10.1128/JCM.00310-20.
- [117] W. H. Organization, « Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020 », Art. n° WHO/COVID-19/laboratory/2020.4, 2020, Consulté le: août 23, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
- [118] W. Zhang *et al.*, « Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, n° 1, p. 386-389, 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
- [119] B. E. Young *et al.*, « Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore », *JAMA*, vol. 323, n° 15, p. 1488-1494, avr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.3204.
- [120] F. Zhou *et al.*, « Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study », *The Lancet*, vol. 395, n° 10229, p. 1054-1062, mars 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [121] E. Driggin *et al.*, « Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic », *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 75, n° 18, p. 2352-2371, 12 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
- [122] L. G. Laëtitia, « Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 », p. 11, 2020.
- [123] L. Guo *et al.*, « Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 71, n° 15, p. 778-785, 28 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa310.
- [124] J. Zhao *et al.*, « Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, mars 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa344.
- [125] S. P. Adhikari *et al.*, « Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review », *Infect. Dis. Poverty*, vol. 9, n° 1, p. 29, mars 2020, doi: 10.1186/s40249-020-00646-x.

- [126] J. P. Kanne, B. P. Little, J. H. Chung, B. M. Elicker, et L. H. Ketai, « Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel », *Radiology*, vol. 296, n° 2, p. E113-E114, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200527.
- [127] A. Bernheim *et al.*, « Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection », *Radiology*, vol. 295, n° 3, p. 200463, 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200463.
- [128] R. M. Kwee, H. J. A. Adams, et T. C. Kwee, « Diagnostic Performance of CO-RADS and the RSNA Classification System in Evaluating COVID-19 at Chest CT: A Meta-Analysis », *Radiol. Cardiothorac. Imaging*, vol. 3, n° 1, p. e200510, févr. 2021, doi: 10.1148/ryct.2021200510.
- [129] H. X. Bai *et al.*, « Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT », *Radiology*, vol. 296, n° 2, p. E46-E54, août 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200823.
- [130] « Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information actualisé le 20/05/2020 - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information-actualise-le-20-05-2020> (consulté le oct. 13, 2020).
- [131] D. Malbos, « Ibuprofène et paracétamol, promouvoir le bon usage », *Actual. Pharm.*, vol. 59, n° 598, p. 20-22, sept. 2020, doi: 10.1016/j.actpha.2020.06.010.
- [132] HCSP, « Coronavirus SARS-CoV-2: recommandations sur l'usage des anti infectieux », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, mai 2020. Consulté le: oct. 13, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=849>
- [133] « COVID19 et antibiothérapie: les recommandations du HCSP », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/> (consulté le nov. 30, 2020).
- [134] S. Susen *et al.*, « TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT », p. 5.
- [135] L. Lin, L. Lu, W. Cao, et T. Li, « Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, n° 1, p. 727-732, déc. 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1746199.
- [136] É. Matusik, M. Ayadi, et N. Picard, « Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales », *Actual. Pharm.*, août 2020, doi: 10.1016/j.actpha.2020.08.007.

- [137] M. J. Vincent *et al.*, « Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread », *Viol. J.*, vol. 2, p. 69, août 2005, doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
- [138] A. Savarino, J. R. Boelaert, A. Cassone, G. Majori, et R. Cauda, « Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 3, n° 11, p. 722-727, nov. 2003, doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5.
- [139] F. Romanelli, K. M. Smith, et A. D. Hoven, « Chloroquine and hydroxychloroquine as inhibitors of human immunodeficiency virus (HIV-1) activity », *Curr. Pharm. Des.*, vol. 10, n° 21, p. 2643-2648, 2004, doi: 10.2174/1381612043383791.
- [140] A. Savarino, L. Di Trani, I. Donatelli, R. Cauda, et A. Cassone, « New insights into the antiviral effects of chloroquine », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 6, n° 2, p. 67-69, févr. 2006, doi: 10.1016/S1473-3099(06)70361-9.
- [141] Y. Yan *et al.*, « Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model », *Cell Res.*, vol. 23, n° 2, p. 300-302, févr. 2013, doi: 10.1038/cr.2012.165.
- [142] M. Wang *et al.*, « Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro », *Cell Res.*, vol. 30, n° 3, p. 269-271, 2020, doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [143] J. Gao, Z. Tian, et X. Yang, « Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies », *Biosci. Trends*, vol. 14, n° 1, p. 72-73, mars 2020, doi: 10.5582/bst.2020.01047.
- [144] D. K. Miller et J. Lenard, « Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 78, n° 6, p. 3605-3609, juin 1981, doi: 10.1073/pnas.78.6.3605.
- [145] D. Zhou, S.-M. Dai, et Q. Tong, « COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 75, n° 7, p. 1667-1670, 01 2020, doi: 10.1093/jac/dkaa114.
- [146] H. K. Ziegler et E. R. Unanue, « Decrease in macrophage antigen catabolism caused by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation to T cells », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 79, n° 1, p. 175-178, janv. 1982, doi: 10.1073/pnas.79.1.175.
- [147] I. Ben-Zvi, S. Kivity, P. Langevitz, et Y. Shoenfeld, « Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity », *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, vol. 42, n° 2, p. 145-153, avr. 2012, doi: 10.1007/s12016-010-8243-x.
- [148] « Chloroquine inhibits stimulated platelets at the arachidonic acid pathway - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7624839/> (consulté le nov. 18, 2020).

- [149] « Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220112/> (consulté le nov. 18, 2020).
- [150] P. Colson, J.-M. Rolain, J.-C. Lagier, P. Brouqui, et D. Raoult, « Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 55, n° 4, p. 105932, 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
- [151] S. Perinel *et al.*, « Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, avr. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa394.
- [152] « COVID19 et hydroxychloroquine : les recommandations du HCSP », VIDAL. <https://www.vidal.fr/> (consulté le déc. 14, 2020).
- [153] « PLAQUENIL - VIDAL ». <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/plaquenil-8012.html#38266> (consulté le nov. 23, 2020).
- [154] Elsevier, « Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19 », *Elsevier Connect*. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/chloroquine-et-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19> (consulté le déc. 23, 2020).
- [155] F. Borsini *et al.*, « In vitro cardiovascular effects of dihydroartemisin-piperazine combination compared with other antimalarials », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 56, n° 6, p. 3261-3270, juin 2012, doi: 10.1128/AAC.05688-11.
- [156] M. D. Drici et N. Clément, « Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome », *Drug Saf.*, vol. 24, n° 8, p. 575-585, 2001, doi: 10.2165/00002018-200124080-00002.
- [157] M. D. Drici et J. Barhanin, « Cardiac K<sup>+</sup> channels and drug-acquired long QT syndrome », *Therapie*, vol. 55, n° 1, p. 185-193, févr. 2000.
- [158] « COVID-19 Archives », RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. <https://www.rfcrpv.fr/tag/covid-19/> (consulté le déc. 23, 2020).
- [159] « IEC-ARA2-et-COVID19-22-mars-2020.pdf ». Consulté le: déc. 23, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/covid-19/IEC-ARA2-et-COVID19-22-mars-2020.pdf>
- [160] A. Jorge, C. Ung, L. H. Young, R. B. Melles, et H. K. Choi, « Hydroxychloroquine retinopathy - implications of research advances for rheumatology care », *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 14, n° 12, p. 693-703, déc. 2018, doi: 10.1038/s41584-018-0111-8.

- [161] B. Damle, M. Vourvahis, E. Wang, J. Leaney, et B. Corrigan, « Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19 », *Clin. Pharmacol. Ther.*, mai 2020, doi: 10.1002/cpt.1857.
- [162] F. Touret *et al.*, « In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication », *Sci. Rep.*, vol. 10, n° 1, p. 13093, août 2020, doi: 10.1038/s41598-020-70143-6.
- [163] J. Homolak et I. Kodvanj, « Widely available lysosome targeting agents should be considered as potential therapy for COVID-19 », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 56, n° 2, p. 106044, août 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106044.
- [164] U. F. Greber, I. Singh, et A. Helenius, « Mechanisms of virus uncoating », *Trends Microbiol.*, vol. 2, n° 2, p. 52-56, févr. 1994, doi: 10.1016/0966-842x(94)90126-0.
- [165] X. Yao *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. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 71, n° 15, p. 732-739, juill. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- [166] D. Tyteca *et al.*, « Azithromycin, a lysosomotropic antibiotic, has distinct effects on fluid-phase and receptor-mediated endocytosis, but does not impair phagocytosis in J774 macrophages », *Exp. Cell Res.*, vol. 281, n° 1, p. 86-100, nov. 2002, doi: 10.1006/excr.2002.5613.
- [167] C. Li *et al.*, « Azithromycin Protects against Zika virus Infection by Upregulating virus-induced Type I and III Interferon Responses », *Antimicrob. Agents Chemother.*, sept. 2019, doi: 10.1128/AAC.00394-19.
- [168] S. Malhotra-Kumar, C. Lammens, S. Coenen, K. Van Herck, et H. Goossens, « Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 369, n° 9560, p. 482-490, févr. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60235-9.
- [169] « AZITHROMYCINE TEVA », VIDAL. <https://www.vidal.fr/> (consulté le nov. 23, 2020).
- [170] « Rappel sur le risque cardiaque », p. 2.
- [171] « kaletra-tablets-and-oral-solution », p. 57.
- [172] C. M. Chu *et al.*, « Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings », *Thorax*, vol. 59, n° 3, p. 252-256, mars 2004, doi: 10.1136/thorax.2003.012658.

- [173] J. Lim *et al.*, « Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 35, n° 6, p. e79, févr. 2020, doi: 10.3346/jkms.2020.35.e79.
- [174] T.-T. Yao, J.-D. Qian, W.-Y. Zhu, Y. Wang, et G.-Q. Wang, « A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option », *J. Med. Virol.*, vol. 92, n° 6, p. 556-563, 2020, doi: 10.1002/jmv.25729.
- [175] B. Cao *et al.*, « A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, n° 19, p. 1787-1799, mai 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- [176] Y. Li *et al.*, « Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial », *Med N. Y. N.*, vol. 1, n° 1, p. 105-113.e4, déc. 2020, doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001.
- [177] P. W. Horby *et al.*, « Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial », *The Lancet*, vol. 396, n° 10259, p. 1345-1352, oct. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
- [178] C. J. Gordon *et al.*, « Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency », *J. Biol. Chem.*, vol. 295, n° 20, p. 6785-6797, mai 2020, doi: 10.1074/jbc.RA120.013679.
- [179] PubChem, « Remdesivir ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121304016> (consulté le déc. 05, 2020).
- [180] PubChem, « PubChem ». <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (consulté le déc. 05, 2020).
- [181] « The Scientist Magazine - Actualités et articles sur les sciences de la vie ». <https://www.the-scientist.com/> (consulté le déc. 05, 2020).
- [182] J. A. Al-Tawfiq, A. H. Al-Homoud, et Z. A. Memish, « Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19 », *Travel Med. Infect. Dis.*, vol. 34, p. 101615, avr. 2020, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101615.
- [183] M. L. Agostini *et al.*, « Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease », *mBio*, vol. 9, n° 2, 06 2018, doi: 10.1128/mBio.00221-18.
- [184] T. P. Sheahan *et al.*, « Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV », *Nat. Commun.*, vol. 11, n° 1, p. 222, 10 2020, doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.

- [185] Y. Wang *et al.*, « Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial », *Trials*, vol. 21, n° 1, p. 422, mai 2020, doi: 10.1186/s13063-020-04352-9.
- [186] J. H. Beigel, K. M. Tomashek, et L. E. Dodd, « Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. Reply », *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, n° 10, p. 994, sept. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2022236.
- [187] « Remdesivir ». <https://go.drugbank.com/drugs/DB14761> (consulté le déc. 05, 2020).
- [188] P. Mehta *et al.*, « COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10229, p. 1033-1034, mars 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- [189] RECOVERY Collaborative Group *et al.*, « Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, n° 8, p. 693-704, févr. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [190] M. Lester, A. Sahin, et A. Pasyar, « The use of dexamethasone in the treatment of COVID-19 », *Ann. Med. Surg.*, vol. 56, p. 218-219, août 2020, doi: 10.1016/j.amsu.2020.07.004.
- [191] « COVID-19 et dexaméthasone.pdf ». Consulté le: mars 31, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/08/1117461/covid-19\\_inesss\\_dexamethasone030820.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/08/1117461/covid-19_inesss_dexamethasone030820.pdf)
- [192] « Résumé des Caractéristiques du Produit ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235752.htm> (consulté le nov. 23, 2020).
- [193] C. Mihai *et al.*, « COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 79, n° 5, p. 668-669, 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217442.
- [194] X. Xu *et al.*, « Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 117, n° 20, p. 10970-10975, mai 2020, doi: 10.1073/pnas.2005615117.
- [195] É. Matusik, M. Ayadi, et N. Picard, « Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales », *Actual. Pharm.*, vol. 59, n° 599, p. 27-33, oct. 2020, doi: 10.1016/j.actpha.2020.08.007.
- [196] T. Huet *et al.*, « Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study », *Lancet Rheumatol.*, vol. 2, n° 7, p. e393-e400, juill. 2020, doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8.

- [197] I. F.-N. Hung *et al.*, « Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10238, p. 1695-1704, mai 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
- [198] E. Davoudi-Monfared *et al.*, « A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon  $\beta$ -1a in Treatment of Severe COVID-19 », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 64, n° 9, août 2020, doi: 10.1128/AAC.01061-20.
- [199] M.-J. J *et al.*, « The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis », *The Journal of infectious diseases*, janv. 01, 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25030060/> (consulté le déc. 01, 2020).
- [200] A. M. Rasheed *et al.*, « The therapeutic effectiveness of Convalescent plasma therapy on treating COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq », *medRxiv*, p. 2020.06.24.20121905, juin 2020, doi: 10.1101/2020.06.24.20121905.
- [201] S. J. Padayatty et M. Levine, « Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks », *Oral Dis.*, vol. 22, n° 6, p. 463-493, sept. 2016, doi: 10.1111/odi.12446.
- [202] R. M. L. Colunga Biancatelli, M. Berrill, et P. E. Marik, « The antiviral properties of vitamin C », *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 18, n° 2, p. 99-101, 2020, doi: 10.1080/14787210.2020.1706483.
- [203] A. C. Carr et S. Maggini, « Vitamin C and Immune Function », *Nutrients*, vol. 9, n° 11, nov. 2017, doi: 10.3390/nu9111211.
- [204] S. Dey et B. Bishayi, « Killing of *S. aureus* in murine peritoneal macrophages by Ascorbic acid along with antibiotics Chloramphenicol or Ofloxacin: Correlation with inflammation », *Microb. Pathog.*, vol. 115, p. 239-250, févr. 2018, doi: 10.1016/j.micpath.2017.12.048.
- [205] A. Furuya, M. Uozaki, H. Yamasaki, T. Arakawa, M. Arita, et A. H. Koyama, « Antiviral effects of ascorbic and dehydroascorbic acids in vitro », *Int. J. Mol. Med.*, vol. 22, n° 4, p. 541-545, oct. 2008.
- [206] Y. Wang, T. A. Russo, O. Kwon, S. Chanock, S. C. Rumsey, et M. Levine, « Ascorbate recycling in human neutrophils: induction by bacteria », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 94, n° 25, p. 13816-13819, déc. 1997, doi: 10.1073/pnas.94.25.13816.
- [207] F. J. Nualart *et al.*, « Recycling of vitamin C by a bystander effect », *J. Biol. Chem.*, vol. 278, n° 12, p. 10128-10133, mars 2003, doi: 10.1074/jbc.M210686200.
- [208] P. E. Marik, « Vitamin C: an essential “stress hormone” during sepsis », *J. Thorac. Dis.*, vol. 12, n° Suppl 1, p. S84-S88, févr. 2020, doi: 10.21037/jtd.2019.12.64.

- [209] J. Wu, « Tackle the free radicals damage in COVID-19 », *Nitric Oxide*, vol. 102, p. 39-41, sept. 2020, doi: 10.1016/j.niox.2020.06.002.
- [210] T. Akaike, M. Suga, et H. Maeda, « Radicaux libres dans la pathogenèse virale: mécanismes moléculaires impliquant le superoxyde et le NO », *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, vol. 217, n° 1, p. 64-73, janv. 1998, doi: 10.3181/00379727-217-44206.
- [211] D. D. Bikle, « Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications », *Chem. Biol.*, vol. 21, n° 3, p. 319-329, mars 2014, doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
- [212] J. A. Beard, A. Bearden, et R. Striker, « Vitamin D and the anti-viral state », *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.*, vol. 50, n° 3, p. 194-200, mars 2011, doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
- [213] R. Jayawardena, P. Sooriyaarachchi, M. Chourdakis, C. Jeewandara, et P. Ranasinghe, « Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review », *Diabetes Metab. Syndr.*, vol. 14, n° 4, p. 367-382, août 2020, doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.015.
- [214] W. B. Grant *et al.*, « Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths », *Nutrients*, vol. 12, n° 4, avr. 2020, doi: 10.3390/nu12040988.
- [215] G. K. Schwalfenberg, « A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency », *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 55, n° 1, p. 96-108, janv. 2011, doi: 10.1002/mnfr.201000174.
- [216] P. T. Liu *et al.*, « Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response », *Science*, vol. 311, n° 5768, p. 1770-1773, mars 2006, doi: 10.1126/science.1123933.
- [217] J. S. Adams *et al.*, « Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 182, n° 7, p. 4289-4295, avr. 2009, doi: 10.4049/jimmunol.0803736.
- [218] I. Laaksi, « Vitamin D and respiratory infection in adults », *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 71, n° 1, p. 90-97, févr. 2012, doi: 10.1017/S0029665111003351.
- [219] C. Herr, R. Shaykhiev, et R. Bals, « The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases », *Expert Opin. Biol. Ther.*, vol. 7, n° 9, p. 1449-1461, sept. 2007, doi: 10.1517/14712598.7.9.1449.
- [220] A. Sharifi, H. Vahedi, S. Nedjat, H. Rafiei, et M. J. Hosseinzadeh-Attar, « Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial », *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.*, vol. 127, n° 10, p. 681-687, oct. 2019, doi: 10.1111/apm.12982.

- [221] A. F. Gombart, A. Pierre, et S. Maggini, « A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection », *Nutrients*, vol. 12, n° 1, janv. 2020, doi: 10.3390/nu12010236.
- [222] M. T. Cantorna, « Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system », *Proc. Nutr. Soc.*, vol. 69, n° 3, p. 286-289, août 2010, doi: 10.1017/S0029665110001722.
- [223] J. M. Lemire, J. S. Adams, V. Kermani-Arab, A. C. Bakke, R. Sakai, et S. C. Jordan, « 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 134, n° 5, p. 3032-3035, mai 1985.
- [224] M. T. Cantorna, L. Snyder, Y.-D. Lin, et L. Yang, « Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells », *Nutrients*, vol. 7, n° 4, p. 3011-3021, avr. 2015, doi: 10.3390/nu7043011.
- [225] B. Vásárhelyi, A. Sători, F. Olajos, A. Szabó, et G. Beko, « [Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: retrospective analysis during a one-year period] », *Orv. Hetil.*, vol. 152, n° 32, p. 1272-1277, août 2011, doi: 10.1556/OH.2011.29187.
- [226] J. A. Tainer, E. D. Getzoff, J. S. Richardson, et D. C. Richardson, « Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase », *Nature*, vol. 306, n° 5940, p. 284-287, nov. 1983, doi: 10.1038/306284a0.
- [227] M. Maares et H. Haase, « Zinc and immunity: An essential interrelation », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 611, p. 58-65, déc. 2016, doi: 10.1016/j.abb.2016.03.022.
- [228] M. J. Tuerk et N. Fazel, « Zinc deficiency », *Curr. Opin. Gastroenterol.*, vol. 25, n° 2, p. 136-143, mars 2009, doi: 10.1097/MOG.0b013e328321b395.
- [229] I. Wessels, B. Rolles, et L. Rink, « The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis », *Front. Immunol.*, vol. 11, juill. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.01712.
- [230] « Zinc Supplementation Effect on the Bronchial Cilia Length, the Number of Cilia, and the Number of Intact Bronchial Cell in Zinc Deficiency Rats | Darma | The Indonesian Biomedical Journal ». <https://www.inabj.org/index.php/ibj/article/view/998> (consulté le nov. 16, 2020).
- [231] B. A. Woodworth, S. Zhang, E. Tamashiro, G. Bhargava, J. N. Palmer, et N. A. Cohen, « Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium-dependent manner », *Am. J. Rhinol. Allergy*, vol. 24, n° 1, p. 6-10, févr. 2010, doi: 10.2500/ajra.2010.24.3379.

- [232] E. Roscioli *et al.*, « Zinc deficiency as a codeterminant for airway epithelial barrier dysfunction in an ex vivo model of COPD », *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, vol. 12, p. 3503-3510, 2017, doi: 10.2147/COPD.S149589.
- [233] E. Rosenkranz *et al.*, « Zinc supplementation induces regulatory T cells by inhibition of Sirt-1 deacetylase in mixed lymphocyte cultures », *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 60, n° 3, p. 661-671, mars 2016, doi: 10.1002/mnfr.201500524.
- [234] V. B. Patel, J.-C. Zhong, M. B. Grant, et G. Y. Oudit, « Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure », *Circ. Res.*, vol. 118, n° 8, p. 1313-1326, avr. 2016, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
- [235] « The Role of Zinc in Antiviral Immunity - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31305906/> (consulté le nov. 16, 2020).
- [236] R. O. Suara et J. E. Crowe, « Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 48, n° 3, p. 783-790, mars 2004, doi: 10.1128/aac.48.3.783-790.2004.
- [237] G. Kümel, S. Schrader, H. Zentgraf, H. Daus, et M. Brendel, « The mechanism of the antiherpetic activity of zinc sulphate », *J. Gen. Virol.*, vol. 71 ( Pt 12), p. 2989-2997, déc. 1990, doi: 10.1099/0022-1317-71-12-2989.
- [238] I. Wessels *et al.*, « Zinc supplementation ameliorates lung injury by reducing neutrophil recruitment and activity », *Thorax*, vol. 75, n° 3, p. 253-261, 2020, doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213357.
- [239] A. S. Prasad, « Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts », *J. Infect. Dis.*, vol. 182 Suppl 1, p. S62-68, sept. 2000, doi: 10.1086/315916.
- [240] I. Wessels, H. Haase, G. Engelhardt, L. Rink, et P. Uciechowski, « Zinc deficiency induces production of the proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  in promyeloid cells via epigenetic and redox-dependent mechanisms », *J. Nutr. Biochem.*, vol. 24, n° 1, p. 289-297, janv. 2013, doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.06.007.
- [241] Y. M. Arabi, R. Fowler, et F. G. Hayden, « Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection », *Intensive Care Med.*, vol. 46, n° 2, p. 315-328, 2020, doi: 10.1007/s00134-020-05943-5.
- [242] J. Rello, S. Tejada, C. Userovici, K. Arvaniti, J. Pugin, et G. Waterer, « Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A critical care perspective beyond China », *Anaesth. Crit. Care Pain Med.*, vol. 39, n° 2, p. 167-169, avr. 2020, doi: 10.1016/j.accpm.2020.03.001.
- [243] E. Fan *et al.*, « An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical

Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 195, n° 9, p. 1253-1263, 01 2017, doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST.

- [244] T. Li, « Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0) », *Emerg. Microbes Infect.*, vol. 9, n° 1, p. 582-585, 2020, doi: 10.1080/22221751.2020.1735265.
- [245] L. Munshi *et al.*, « Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis », *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 14, n° Supplement\_4, p. S280-S288, oct. 2017, doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-343OT.
- [246] « EMS MEd Blog », *EMS MEd*. <http://www.naemsp-blog.com/emsmed> (consulté le déc. 03, 2020).
- [247] J. F. W. Chan, S. K. P. Lau, K. K. W. To, V. C. C. Cheng, P. C. Y. Woo, et K.-Y. Yuen, « Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 28, n° 2, p. 465-522, avr. 2015, doi: 10.1128/CMR.00102-14.
- [248] CDC COVID-19 Response Team *et al.*, « Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020 », *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, n° 12, p. 343-346, mars 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6912e2.
- [249] C. Wang, P. W. Horby, F. G. Hayden, et G. F. Gao, « A novel coronavirus outbreak of global health concern », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10223, p. 470-473, 15 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- [250] D. L. Heymann, N. Shindo, et WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards, « COVID-19: what is next for public health? », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10224, p. 542-545, 22 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
- [251] « Guide\_to\_Local\_Production.pdf ». Consulté le: déc. 02, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/gpsc/5may/Guide\\_to\\_Local\\_Production.pdf](https://www.who.int/gpsc/5may/Guide_to_Local_Production.pdf)
- [252] « Advice on the use of masks in the community, during home care and in healthcare settings in the context of the novel coronavirus (COVID-19) outbreak ». [https://www.who.int/publications-detail-redirect/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-outbreak](https://www.who.int/publications-detail-redirect/advice-on-the-use-of-masks-in-the-community-during-home-care-and-in-healthcare-settings-in-the-context-of-the-novel-coronavirus-(2019-ncov)-outbreak) (consulté le déc. 02, 2020).
- [253] « Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed ». <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-IPC-2020.4> (consulté le déc. 02, 2020).

- [254] S. P. Kaur et V. Gupta, « COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report », *Virus Res.*, vol. 288, p. 198114, 15 2020, doi: 10.1016/j.virusres.2020.198114.
- [255] B. Rockx *et al.*, « Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model », *Science*, vol. 368, n° 6494, p. 1012-1015, 29 2020, doi: 10.1126/science.abb7314.
- [256] E. Callaway, « The race for coronavirus vaccines: a graphical guide », *Nature*, vol. 580, n° 7805, p. 576-577, 2020, doi: 10.1038/d41586-020-01221-y.
- [257] N. Wang, J. Shang, S. Jiang, et L. Du, « Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses », *Front. Microbiol.*, vol. 11, p. 298, 2020, doi: 10.3389/fmicb.2020.00298.
- [258] Y. Cao, X. Zhu, M. N. Hossen, P. Kakar, Y. Zhao, et X. Chen, « Augmentation of vaccine-induced humoral and cellular immunity by a physical radiofrequency adjuvant », *Nat. Commun.*, vol. 9, n° 1, p. 3695, 12 2018, doi: 10.1038/s41467-018-06151-y.
- [259] X. Ou *et al.*, « Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV », *Nat. Commun.*, vol. 11, n° 1, p. 1620, 27 2020, doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.
- [260] B. S. Graham, « Rapid COVID-19 vaccine development », *Science*, vol. 368, n° 6494, p. 945-946, 29 2020, doi: 10.1126/science.abb8923.
- [261] C. Leclerc, « L'apport des nouvelles technologies en vaccinologie », *médecine/sciences*, vol. 23, n° 4, Art. n° 4, avr. 2007, doi: 10.1051/medsci/2007234386.
- [262] T. Ura, K. Okuda, et M. Shimada, « Developments in Viral Vector-Based Vaccines », *Vaccines*, vol. 2, n° 3, p. 624-641, juill. 2014, doi: 10.3390/vaccines2030624.
- [263] T. T. Le *et al.*, « The COVID-19 vaccine development landscape », *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 19, n° 5, Art. n° 5, avr. 2020, doi: 10.1038/d41573-020-00073-5.
- [264] C. Zhang, G. Maruggi, H. Shan, et J. Li, « Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases », *Front. Immunol.*, vol. 10, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.00594.
- [265] « Mulligan: étude de phase 1/2 pour décrire la sécurité ... - Google Scholar ». [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=s.l.:+medRxiv&title=Phase+1/2+Study+to+Describe+the+Safety+and+Immunogenicity+of+a+COVID-19+RNA+Vaccine+Candidate+\(BNT162b1\)+in+Adults+18+to+55+Years+of+Age:+Interim+Report;+preprint&author=Mark+J.+Mulligan&author=Kirsten+E.+Lyke&publication\\_year=2020&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=s.l.:+medRxiv&title=Phase+1/2+Study+to+Describe+the+Safety+and+Immunogenicity+of+a+COVID-19+RNA+Vaccine+Candidate+(BNT162b1)+in+Adults+18+to+55+Years+of+Age:+Interim+Report;+preprint&author=Mark+J.+Mulligan&author=Kirsten+E.+Lyke&publication_year=2020&) (consulté le déc. 06, 2020).
- [266] D. Hobernik et M. Bros, « DNA Vaccines-How Far From Clinical Use? », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, n° 11, nov. 2018, doi: 10.3390/ijms19113605.

- [267] J. L. Melnick, « Vaccins viraux: principes et perspectives », *Bull. World Health Organ.*, vol. 67, n° 3, p. 253-261, 1989.
- [268] « [Entretien]: «La Covid-19 et son virus n'ont pas révélé leurs secrets.», Dr El Kettani ». <https://www.panorapost.com/post.php?id=28444> (consulté le avr. 29, 2021).
- [269] Z. Wu et J. M. McGoogan, « 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*, vol. 323, n° 13, p. 1239, avr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [270] « COVID-19 : point épidémiologique du 24 septembre 2020 ». <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-septembre-2020> (consulté le mars 08, 2021).
- [271] « COVID-19 ICU admission share by age group U.S. Feb 12-March 16 2020 », *Statista*. <https://www.statista.com/statistics/1105420/covid-icu-admission-rates-us-by-age-group/> (consulté le mars 08, 2021).
- [272] G. Grasselli *et al.*, « Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy », *JAMA*, vol. 323, n° 16, p. 1574-1581, avr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- [273] The Lancet, « The gendered dimensions of COVID-19 », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10231, p. 1168, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30823-0.
- [274] Zheng, « Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal–Fetal interface ». <https://www.repdevmed.org/article.asp?issn=2096-2924;year=2020;volume=4;issue=1;spage=7;epage=10;aulast=Zheng> (consulté le mars 19, 2021).
- [275] J. Wang, C. M. Syrett, M. C. Kramer, A. Basu, M. L. Atchison, et M. C. Anguera, « Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for increased expression from the inactive X », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 113, n° 14, p. E2029-E2038, avr. 2016, doi: 10.1073/pnas.1520113113.
- [276] R. Huang *et al.*, « Clinical Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 in Jiangsu Province, China: A Retrospective, Multi-Center Study », Social Science Research Network, Rochester, NY, SSRN Scholarly Paper ID 3548785, févr. 2020. doi: 10.2139/ssrn.3548785.
- [277] A. B. Docherty *et al.*, « Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study », *BMJ*, vol. 369, p. m1985, mai 2020, doi: 10.1136/bmj.m1985.

- [278] R. Pal et A. Bhansali, « COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum », *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 162, p. 108132, avr. 2020, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108132.
- [279] S. Knapp, « Diabetes and infection: is there a link?--A mini-review », *Gerontology*, vol. 59, n° 2, p. 99-104, 2013, doi: 10.1159/000345107.
- [280] S. E. Geerlings et A. I. Hoepelman, « Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM) », *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, vol. 26, n° 3-4, p. 259-265, déc. 1999, doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x.
- [281] R. Ilyas *et al.*, « High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: a potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus », *Immunobiology*, vol. 216, n° 1-2, p. 126-131, févr. 2011, doi: 10.1016/j.imbio.2010.06.002.
- [282] L. Fang, G. Karakiulakis, et M. Roth, « Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 4, p. e21, avr. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- [283] L. Fu *et al.*, « Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis », *J. Infect.*, vol. 80, n° 6, p. 656-665, juin 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041.
- [284] M. J. Cummings *et al.*, « Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study », *The Lancet*, vol. 395, n° 10239, p. 1763-1770, juin 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
- [285] P. Huang *et al.*, « Use of Chest CT in Combination with Negative RT-PCR Assay for the 2019 Novel Coronavirus but High Clinical Suspicion », *Radiology*, vol. 295, n° 1, p. 22-23, févr. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200330.
- [286] J. Lei, J. Li, X. Li, et X. Qi, « CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia », *Radiology*, vol. 295, n° 1, p. 18-18, janv. 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200236.
- [287] Y. Yang *et al.*, « Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections », *medRxiv*, p. 2020.02.11.20021493, févr. 2020, doi: 10.1101/2020.02.11.20021493.
- [288] « Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 », *N. Engl. J. Med.*, vol. 384, n° 8, p. 693-704, févr. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- [289] Netgen, « COVID-19 : Prise en charge aux soins intensifs », *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-691-2/COVID-19-Prise-en-charge-aux-soins-intensifs> (consulté le mars 06, 2021).

- [290] X. Yang *et al.*, « Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 5, p. 475-481, mai 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [291] R. A. Fowler *et al.*, « Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 169, n° 11, p. 1198-1202, juin 2004, doi: 10.1164/rccm.200305-715OC.
- [292] B. Rochwerg *et al.*, « Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure », *Eur. Respir. J.*, vol. 50, n° 2, août 2017, doi: 10.1183/13993003.02426-2016.
- [293] S. J. Carmichael, B. Charles, et S. E. Tett, « Population pharmacokinetics of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis », *Ther. Drug Monit.*, vol. 25, n° 6, p. 671-681, déc. 2003, doi: 10.1097/00007691-200312000-00005.
- [294] J. Poissy *et al.*, « Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence », *Circulation*, vol. 142, n° 2, p. 184-186, juill. 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
- [295] F. A. Klok *et al.*, « Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 », *Thromb. Res.*, vol. 191, p. 145-147, juill. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- [296] F. C. F. Schmitt *et al.*, « Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study », *Ann. Intensive Care*, vol. 9, n° 1, p. 19, janv. 2019, doi: 10.1186/s13613-019-0499-6.
- [297] N. Gupta, Y.-Y. Zhao, et C. E. Evans, « The stimulation of thrombosis by hypoxia », *Thromb. Res.*, vol. 181, p. 77-83, sept. 2019, doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.013.
- [298] J. Helms *et al.*, « High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study », *Intensive Care Med.*, vol. 46, n° 6, p. 1089-1098, juin 2020, doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
- [299] A. Hanif *et al.*, « Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience », *Ann. Hematol.*, vol. 99, n° 10, p. 2323-2328, oct. 2020, doi: 10.1007/s00277-020-04216-x.
- [300] « Association de l'anticoagulation de la dose de traitement avec la survie à l'hôpital chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 | Journal de l'American College of Cardiology ». <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2020.05.001> (consulté le mars 22, 2021).

- [301] L. Satre Buisson, « Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur », *Prat. En Anesth. Reanim.*, vol. 24, n° 4, p. 190-195, sept. 2020, doi: 10.1016/j.pratan.2020.07.007.
- [302] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group *et al.*, « Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis », *JAMA*, vol. 324, n° 13, p. 1330-1341, oct. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.17023.
- [303] C. M. P. Jeronimo *et al.*, « Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, août 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa1177.
- [304] F. Moretto *et al.*, « Intérêt des antibiotiques au cours de la COVID-19 », *Med. Mal. Infect.*, vol. 50, n° 6, p. S93, sept. 2020, doi: 10.1016/j.medmal.2020.06.188.
- [305] S. Piva *et al.*, « Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy », *J. Crit. Care*, vol. 58, p. 29-33, août 2020, doi: 10.1016/j.jcrc.2020.04.004.
- [306] C. Huang *et al.*, « Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10223, p. 497-506, févr. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [307] C. Garcia-Vidal *et al.*, « Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 27, n° 1, p. 83-88, janv. 2021, doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
- [308] P. K. Bhatraju *et al.*, « Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series », *N. Engl. J. Med.*, mars 2020, Consulté le: mars 14, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2004500>
- [309] A. R. Mitra *et al.*, « Baseline characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Vancouver, Canada: a case series », *CMAJ*, vol. 192, n° 26, p. E694-E701, juin 2020, doi: 10.1503/cmaj.200794.
- [310] J. Donamou *et al.*, « Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients COVID-19 admis en réanimation à l'hôpital Donka de Conakry, Guinée : étude descriptive des 140 premiers cas hospitalisés », *Anesth. Réanimation*, févr. 2021, doi: 10.1016/j.anrea.2021.01.001.
- [311] P. Vanhems *et al.*, « Caractéristiques cliniques et facteurs associés à l'admission en unités de soins intensifs chez des patients COVID-19 hospitalisés », *Med. Mal. Infect.*, vol. 50, n° 6, p. S81-S82, sept. 2020, doi: 10.1016/j.medmal.2020.06.163.

# Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté : D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.

# قسم الصيدلي

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما  
وفيا لتعاليمهم

أن أزاول مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا أقصر أبدا في  
مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا  
بالاستقامة والترفع

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا  
أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي  
بالتزاماتي

و الله على ما أقول شهيد



رقم الأطروحة: 083

المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة : 2021

## خصائص مرضى كوفيد-19 بوحدة العناية المركزة بمستشفى ابن سينا بالرباط: دراسة وصفية لـ 230 حالة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

**السيد ياسين باي باي**

المزدداد في 28 ماي 1995 برباط الخير

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا

### لنيل شهادة

## دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: SARS-CoV-2 ; الخصائص الوبائية ; إنعاش ; هيدروكسي كلوروكوين .

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

عضو

**السيد خالد عبيدي**  
أستاذ في الإنعاش الطبي  
**السيدة مينة أيت القاضي**  
أستاذة في علم السموم  
**السيد ياسر بوسليمان**  
أستاذ في علم السموم  
**السيد جواد الحارثي**  
أستاذ في علم الكيمياء العلاجية  
**السيدة ياسمينة التلاوي**  
أستاذة في الصيدلة الإكلينيكية