



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+٠٢٤٤٠١+ | +٠١٤١١٤+ A +٠٠٠٠٠+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 141/21

**INFECTIONS RESPIRATOIRES PAR LE SARS-COV-2 CHEZ  
LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE PATHOLOGIE NÉOPLASIQUE  
EXPÉRIENCE DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL- MEKNÈS  
(À propos de 21 cas)**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/03/2021

PAR

Mlle. Houda DAHMANI

Née le 02 Décembre 1994 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

**SARS-CoV-2 - COVID-19 - Néoplasie - Infection respiratoire**

JURY

M. FETOHY MOHAMED.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. BAZINE AZIZ.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. ZINEBI ALI.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. LAHMADI KHALID.....	
Professeur agrégé d' Immunologie	
M. ATOINI FOUAD.....	
Professeur agrégé de Chirurgie thoracique	

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
<b>CHAPITRE 1 : PARTIE THEORIQUE</b> .....	<b>12</b>
<b>GENERALITES :</b> .....	<b>13</b>
1. Rappel virologique : LES CORONAVIRUS .....	14
1.1. Classification et taxonomie .....	14
1.2. Structure et organisation génétique : .....	16
1.3. Les protéines virales .....	17
1.4. Le génome .....	18
1.5. Réplication et pathogenèse .....	20
2. Historique : .....	22
2.1. Premières descriptions des pandémies : .....	22
2.2. Les pandémies à Coronavirus.....	22
2.3. Le SARS-CoV-1 .....	23
a. Le MERS-CoV .....	24
b. Le SARS-CoV-2 .....	24
<b>INFECTIONS RESPIRATOIRES PAR LE SARS-COV-2 CHEZ L'ADULTE</b> .....	<b>26</b>
1. Particularités virales : .....	26
1.1. Structure et génome du SARS-CoV-2 .....	26
1.1.1. Génome .....	26
1.1.2. Structure du virus .....	26
1.2. Réservoir : .....	29
2. Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication .....	30
2.1. Voies de transmission : .....	30
2.1.1. Gouttelettes .....	30
2.1.2. Autres voies de transmission .....	30
2.2. Pénétration du virus dans la cellule hôte .....	31
2.3. Cycle de réplication .....	31

3. Physiopathologie.....	34
3.1. Réponse anti-virale immédiate :.....	34
3.1.1. Mécanismes de la réponse anti-virale immédiate .....	34
3.1.2. Évasion virale et échappement au système immunitaire	35
3.2. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection .....	36
3.2.1. Hypersécrétion cytokinique .....	36
3.2.2. Signature interféron .....	37
4. Période d'incubation.....	37
5. Symptomatologie clinique .....	38
5.1. Asymptomatique.....	38
5.2. Forme typique .....	38
5.3. Complications.....	39
6. Diagnostic .....	41
6.1.1. Biologie moléculaire .....	41
6.1.2. RT-PCR .....	41
6.1.3. RT-LAMP.....	42
6.2. Sérologies.....	42
6.2.1. Test antigénique .....	42
6.2.2. Test sérologique.....	42
6.3. Diagnostic radiologique .....	46
6.4. Résultats biologiques.....	47
7. Présentation clinique .....	49
8. traitement : .....	50
8.1. Traitement pharmacologique : .....	52
8.1.1. Les antiviraux.....	52
8.1.2. Autres stratégies antivirales.....	58

8.1.3. Traitement anticoagulant.....	59
8.1.4. Place de la corticothérapie .....	62
8.1.5. Vitaminothérapie .....	63
8.1.6. Traitement symptomatique.....	66
8.1.7. Place de l'antibiothérapie.....	66
8.2. Oxygénothérapie et assistance respiratoire .....	67
8.2.1. Particularité de la pneumonie de la Covid19.....	67
8.2.2. Moyens ventilatoires .....	69
<b>PARTICULARITE DE L'INFECTION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER .....</b>	<b>73</b>
1. Particularités des infections chez les patients atteints de cancer.....	73
1.1. Rôle de la néoplasie sous-jacente .....	73
1.2. Les traitements anti-cancéreux .....	74
1.3. Les comorbidités .....	76
2. Particularité de l'infection au SARS-CoV-2 chez les patients atteints de cancer .....	76
<b>ORGANISATION DES STRUCTURES DE SOINS EN ONCOLOGIE :.....</b>	<b>78</b>
1. Prévention de la contamination :.....	79
2. Hiérarchisation des soins :.....	80
2.1. Organisation des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) .....	80
2.2. Diagnostic et bilan d'extension :.....	81
3. Organisation de la prise en charge des patients par les différents centres et services en oncologie :.....	81
4. L'organisation de l'activité de l'onco-hématologie au cours de la pandémie COVID-19 : .....	82

---

<b>CHAPITRE 2 : ÉTUDE DE CAS PRATIQUE.....</b>	<b>84</b>
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>85</b>
A. type d'étude :.....	86
B. Critère d'inclusion : .....	86
C. Critère d'exclusion : .....	86
D. Recueil des données : .....	86
E.Recherche bibliographique :.....	92
F.Contraintes de l'étude .....	92
G. Considérations éthiques : .....	92
<b>RESULTATS .....</b>	<b>93</b>
1. Caractéristiques épidémiologiques :.....	94
2. Diagnostic de l'infection au SARS-CoV-2 : .....	98
3. Évaluation de la sévérité : .....	104
4. Prise en charge thérapeutique :.....	106
5. Complications : .....	110
6. Évolution .....	111
7. Traitement de la malignité sous-jacente : .....	111
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>112</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>129</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>131</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>137</b>

## ABRÉVIATIONS :

Ac	: Anticorps
ACE2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
Ag	: antigène
ARN	: Acide Ribonucléique
CoV	: Coronavirus
DPP4	: Dipeptidyle peptidase 4
ECMO	: Extracorporeal Monitoring oxygenation
HE	: Hémagglutinine-Estérase
ICTV	: Comité international de taxonomie virale
Ig	: Immunoglobuline
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus : Syndrome Respiratoire du Moyen Orient
Nsp	: non structural protein
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ORF	: Open Reading Frame
PCR	: Protein Chain Reaction
SARS	: Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigue
VNI	: Ventilation non invasive

## LISTE DES GRAPHIQUES :

Graphique 1 : Répartition en fonction de l'âge

Graphique 2 : Répartition en fonction du sexe :

Graphique 3 : Répartition en fonction d'âge et du sexe

Graphique 4 : Répartition des comorbidités des patients

Graphique 5 : Répartition de l'extension scannographique des lésions pulmonaires  
chez nos patients

Graphique 6 : Répartition des différentes formes cliniques selon la classification de la  
SMAAR



## LISTE DES FIGURES :

- Figure 1 : Classification et taxonomie des Coronavirus
- Figure 2 : Structure virale des Coronavirus
- Figure 3 : L'organisation génomique des Beta-Coronavirus
- Figure 4 : Modèles de transcription du coronavirus
- Figure 5 : Alpha- et beta coronavirus humain
- Figure 6 : Caractérisation génomique du SARS-CoV-2 (2019-NCoV.)
- Figure 7 : Phylogénie, Structure et réplication du SARS-CoV-2.
- Figure 8 : Les désordres systémiques causés par le Covid-19
- Figure 9: Les différents test sérologiques
- Figure 10 : les multiples effets de la chloroquine/Hydroxychloroquine
- Figure 12 : Mécanisme d'action du lopinavir/ritonavir et remdesivir
- Figure 13 : Variabilité du risque thrombo-embolique
- Figure 14 : Les bénéfices de la vitamine C dans la gestion du Covid-19
- Figure 15 : Ratio bénéfice / risque de la supplémentation en zinc dans le traitement du Covid19
- Figure 16 : Classification des stades du Covid-19 et des potentielles stratégies thérapeutiques
- Figure 17 : coupe scannographique axiale en fenêtre parenchymateuse objectivant une image de bulles d'emphysèmes et du crazy paving en rapport avec une infection au SARS-CoV-2 réalisé chez l'un de nos patients

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Caractéristiques des Coronavirus zoonotiques émergents responsables du SARS-CoV-1, du MERS-CoV et du SARS-CoV-2.
- Tableau 2 : Chronologie d'apparition des anticorps par rapport à la positivité du test RT-PCR.
- Tableau 3 : Critère de Berlin du syndrome de détresse respiratoire.
- Tableau 4 : Les différentes comorbidités chez nos patients.
- Tableau 5 : Répartition des localisations tumorales dans notre série.
- Tableau 6 : Les différents traitements anticancéreux utilisés dans notre série.
- Tableau 7 : Les principaux symptômes présentés par nos patients.
- Tableau 8 : Les caractéristiques biologiques dans notre série de cas.
- Tableau : Répartition du lieu de traitement en fonction des stades tumoraux.
- Tableau 9 : Répartition du lieu de traitement en fonction des stades tumoraux.
- Tableau 10 : Prise en charge des détresses respiratoires chez les patients atteints d'infection respiratoire au SARS-CoV-2 dans notre série.
- Tableau 11 : Mortalité dans notre série en fonction du sexe.
- Tableau 12 : Évolution des patients en fonction de l'âge.
- Tableau 13 : Mortalité dans notre série en fonction de la localisation tumorale
- Tableau 14 : répartition des décès en fonction du stade tumoral :
- Tableau 15 : Comparaison des caractéristiques épidémiologiques des patients selon les données de la littérature.
- Tableau 16 : Comparaison de la gravité de l'infection entre notre étude et les données de la littérature.
- Tableau 17 : Comparaison des événements graves entre notre étude et les données de la littérature.
- Tableau 18 : Comparaison des stratégies thérapeutiques entre notre étude et deux études faites en Chine.

# INTRODUCTION

La COVID-19 est la première pandémie de grande envergure du XXI<sup>e</sup> siècle.

Le nouveau coronavirus (2019-nCoV), appelé encore le Sars-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (ICTV), appartient à la famille Coronaviridae. Il a été transmis à l'homme probablement par le pangolin, sur un marché de fruits de mer à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, en décembre 2019.

La découverte d'une pneumonie d'étiologie inconnue a poussé les chercheurs chinois à isoler rapidement l'agent pathogène en janvier 2020. L'OMS a nommé, le 11 février, la maladie respiratoire provoquée par le Sars-CoV-2 : la Covid-19. Elle est considérée comme urgence de santé publique à portée internationale.

La vitesse de propagation du Sars-CoV-2 a conduit les scientifiques partout dans le monde à mener de nombreuses recherches pour mieux connaître et affronter ce virus redoutable, qualifié par l'OMS d'« ennemi de l'humanité ».

Au Maroc, depuis l'apparition du premier cas le 02 mars 2020, le nombre de cas confirmés n'a cessé d'augmenter, malgré la mise en place précoce de mesures restrictives.

Si la majorité des infections par le Sars-cov-2, sont bénignes, le risque de développer des complications est plus important chez les patients âgés ou ayant des comorbidités mais aussi les patients immunodéprimés, dont ceux suivis pour un cancer.

De ce fait, la prise en charge des patients cancéreux dans ces circonstances est plutôt difficile, étant donné leur statut vulnérable et la nature agressive de leur maladie sous-jacente. D'autant plus, dans ces circonstances sans précédent, il n'existe pas de lignes directrices bien établies pour les patients atteints de cancer.

Nous rapportons dans cette étude rétrospective étalée sur une période de 7 mois l'expérience de l'Hôpital Moulay Ismail de Meknès dans la prise en charge de 21 patients atteints de cancer présentant une infection au virus SARS-CoV-2.

A travers ce travail, nous allons décrire l'impact de ce virus sur les patients atteints de cancer

# CHAPITRE I :

# PARTIE THEORIQUE

# GÉNÉRALITÉ

# 1. RAPPEL VIROLOGIQUE : LES CORONAVIRUS

Les coronavirus sont des virus à ARN. On les retrouve largement chez l'homme, les mammifères, les oiseaux et les chauve-souris. Ces virus peuvent provoquer des infections des voies respiratoires, du système gastro-intestinal et du système nerveux[1]. Ainsi, d'autres infections causées par des coronavirus sont connues et sont très variables telles que les rhumes simples (HCoV 229E, NL63, OC43 et HKU1), ou les syndromes respiratoires plus sévères comme le Syndrome Respiratoire du Moyen Orient (MERS-CoV) ou le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SARS-CoV). [2]

## 1.1. Classification et taxonomie :

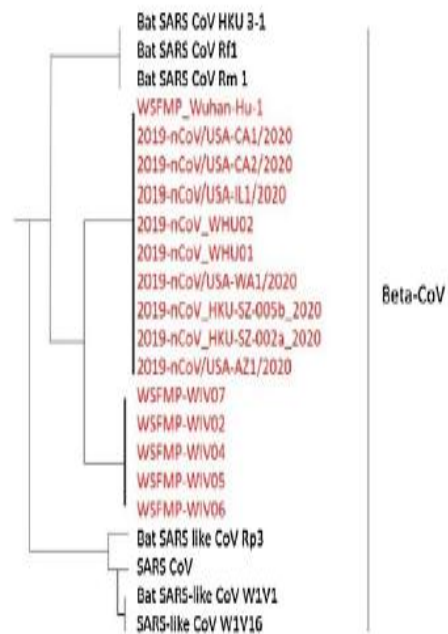
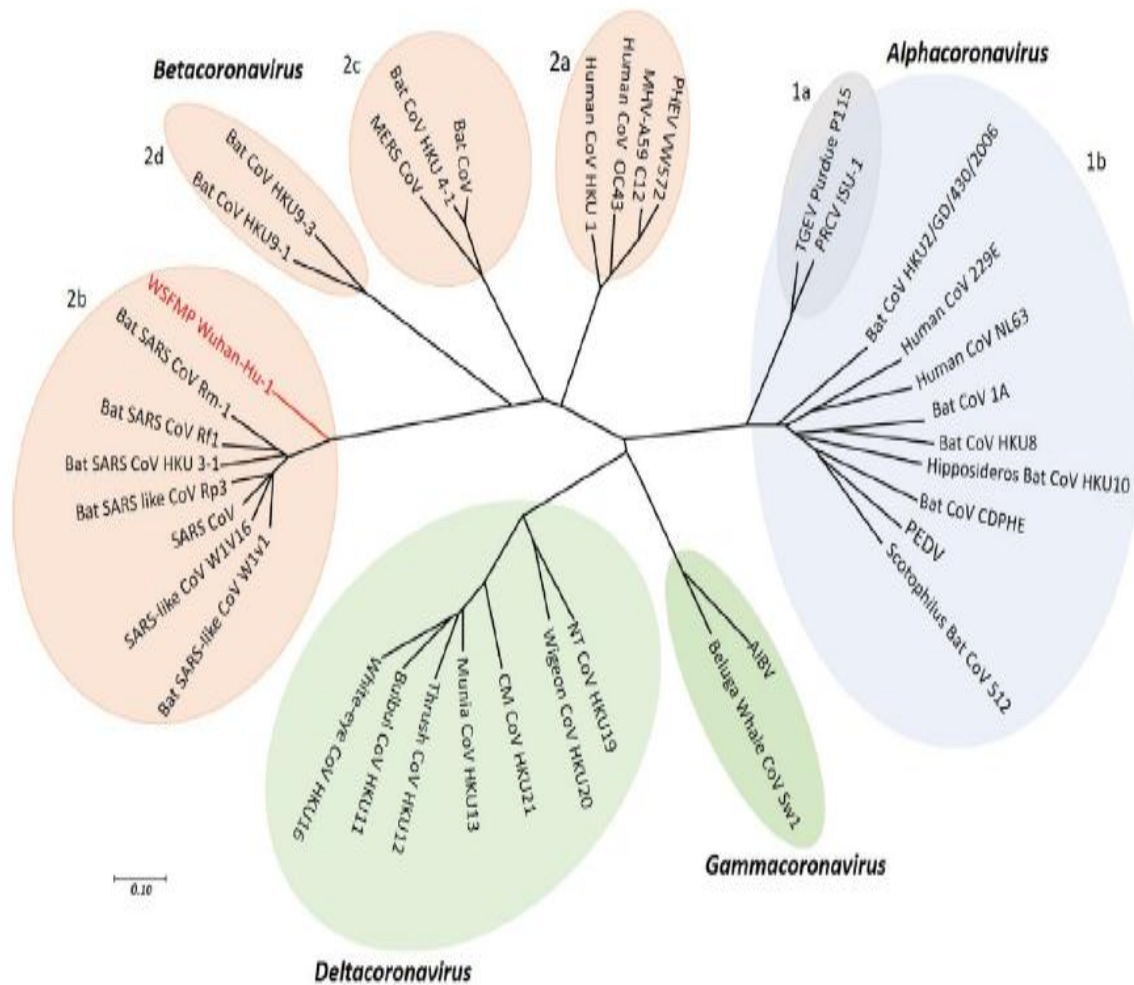
Les Coronavirus (CoV) appartiennent à la famille de *Coronaviridae* de l'ordre des *Nidovirales*. Ces derniers incluent 3 familles virales : les *Coronaviridae* (*Coronavirus* et *Torovirus*), les *Arteriviridae* et les *Ronoviridae*. [3]

Les Coronavirus ont été divisés en 4 genres appelés : Alpha-, Beta-, Gamma- et Deltacoronavirus [4]

-**Alpha, Beta**, leur réservoir est principalement les mammifères dont l'homme

- Alpha provoquent des pathologies respiratoires et intestinales généralement bénignes, enfant ; ayant une **adaptation humaine ancienne**
- Beta provoquent des pathologies sévères comme SRAS (2003) et MERS (2012) + SARS-CoV-2, ce sont des **zoonoses (= saut d'espèce)**

-**Gamma et delta** dont les réservoirs sont essentiellement les poissons et les oiseaux.



**Figure 1 : Classification et taxonomie des Coronavirus**



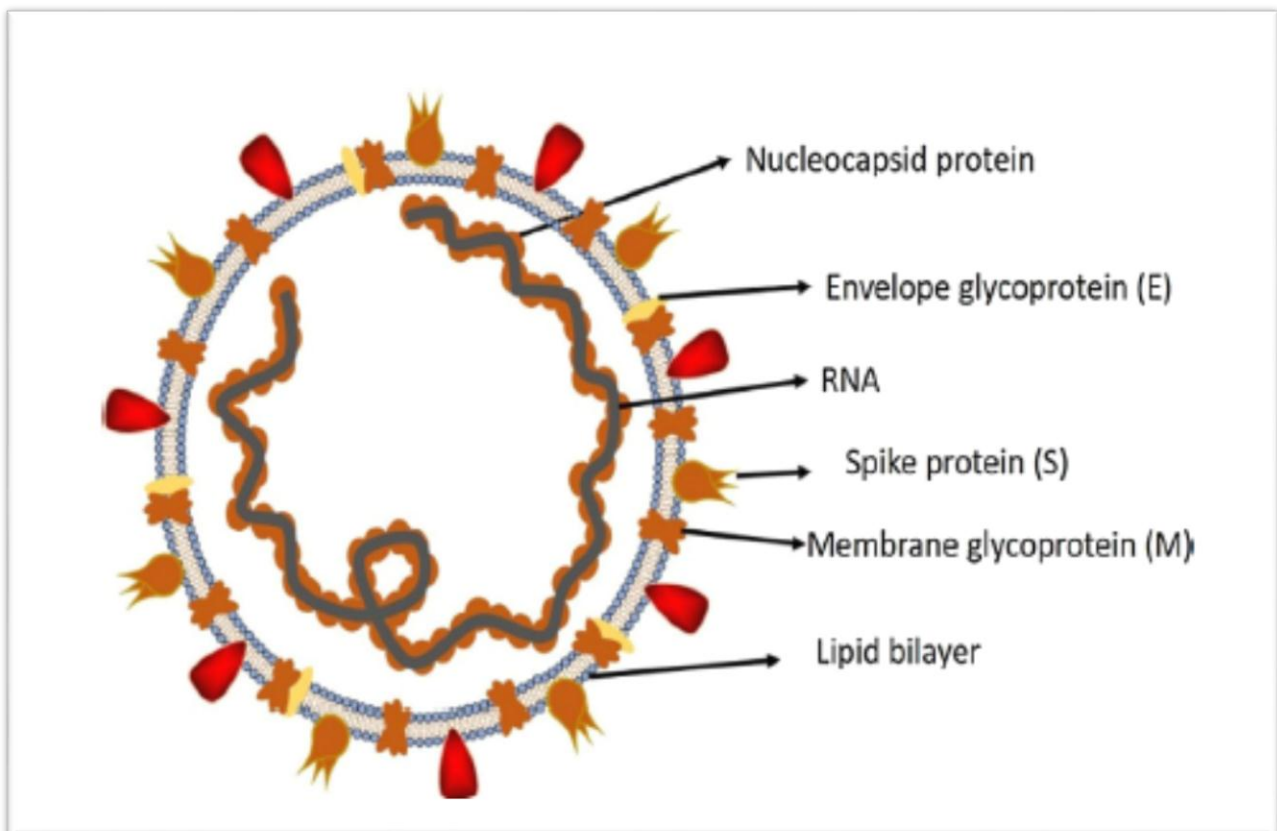
## 1.2. Structure et organisation génétique :

Les Coronavirus tirent leurs noms de leur forme caractéristique en couronne (Corona en latin)

le virion est sphérique, enveloppé de 60–220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur :

- La glycoprotéine Spike (S) (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique)
- L'enveloppe (E)
- La membrane (M)
- La nucléocapside elle-même, icosaédrique à symétrie cubique. (N)

Cette dernière contient une molécule de génome viral : de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif. [5]



**Figure 2 : Structure virale des Coronavirus**

### 1.3. Les protéines virales :

- **La protéine S** est d'une taille importante comportant entre 1160 et 1452 acides aminés, et chez certain coronavirus, est clivée en 2 sous-unités S1 et S2 (Gonzalez et al., 2002).

La partie globulaire, ou S1 permet la liaison du virus à son récepteur cellulaire, porte les épitopes neutralisants et présente une grande diversité génétique ; le partie « tige », ou S2, assure la fusion des membranes virales et cellulaires lors de l'entrée du virus dans la cellule.

Grace à cette propriété, la protéine S est responsable de l'attachement aux cellules, de l'hémagglutination, de la fusion membranaire et de l'induction de la neutralisation des anticorps.

- **La protéine N** (la nucléocapside), dans le modèle classique, a une structure tubulaire à symétrie hélicoïdale, fait exceptionnel chez les virus à ARN de polarité positive. Un 2ème modèle est proposé, comportant une capsid interne tubulaire à symétrie hélicoïdale et une capsid externe icosaédrique à symétrie cubique constituée essentiellement de la protéine M de matrice (ou de membrane).
- **La protéine M** possède jusqu'à 260 acides aminés et peut induire l'interféron- $\alpha$ .
- **La protéine E** (80 à 109 acides aminés) joue un rôle important dans la phase d'assemblage de la particule virale et porte des facteurs de virulence. Il a été démontré que l'infection expérimentale de la souris par des SARS-CoV délétés du gène codant de la protéine E est atténuée.

Avec **la protéine M**, la protéine E joue un rôle essentiel dans l'assemblage des particules de coronavirus.

- Une sous-partie des coronavirus possède **une protéine d'Hémagglutinine-Estérase (HE)** qui forme de petites projections de surface. Cette protéine apparemment non-essentielle possède un domaine de fixation de récepteur pour l'acide 9-O-neuraminique-acétylé, une activité d'hémagglutination et également des activités de

destruction du récepteur (neuraminate-O-acétylestérase) en améliorant le relargage des particules virales à partir des cellules infectées favorisant ainsi la diffusion de l'infection. La protéine HE présente une séquence identique à celle de la protéine d'Hémagglutinine-Estérase du virus C de la grippe.

#### 1.4. Le génome :

Le génome des CoV est une molécule ARN monocaténaire linéaire non segmentée de polarité positive. (figure 3)

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (Open Reading Frame : ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires.

En effet, L'organisation générale du génome comprend 2 régions non codantes en 5' (séquence *leader*) et en 3' (queue polyA) et une partie non codante divisée en 6 à 7 ORF selon les espèces. Les 1ères ORF, ORF 1a et ORF1b, sont chevauchantes et correspondent aux 2/3 du génome, soit environs 20 kb. Elles codent 2 polyprotéines appelées pp1a et pp1b qui sont rapidement clivée en 16 protéines non structurales (nsp1 à nsp16 pour *non structural protein*) entrant dans le complexe de réplication/transcription. Dans ce complexe, nsp12 correspond à l'ARN polymérase ARN dépendante chargée de la réplication du génome. Elle est étroitement liée à nsp7 et à nsp8.

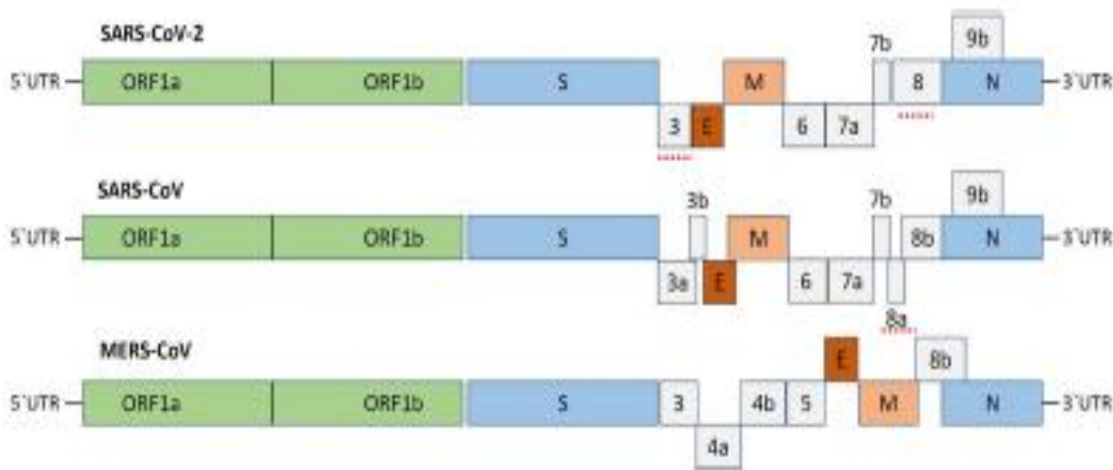


Figure 3 : L'organisation génomique des Beta-Coronavirus

La très grande taille du génome et son maintien dans la nature sont rendus possibles notamment par la protéine nsp14 qui a une activité 3' et 5' exonucléase (ExoN) et qui permet de réduire le nombre d'erreurs introduites à chaque copie du génome, évitant ainsi l'accumulation de mutations délétères (notion de « seuil catastrophe »). Les CoV sont les seuls virus à ARN pour lesquels ce système de corrections erreurs (*proofreading*) a été décrit. Ainsi, le taux de mutations introduites lors de la réplication du génome des CoV est estimé à  $10^{-5}$ - $10^{-6}$  substitution/ base/ cycle contre  $10^{-3}$ - $10^{-4}$  pour les virus à génome ARN de plus petite taille. Le tiers restant du génome situé en 3', comporte les gènes codant les protéines de structure HE/ S / E/ M/N dans un ordre constant, et des ORF putatives codant des protéines non structurales en nombre et en position variables selon les espèces CoV.

Ces ORF sont localisées le plus souvent dans les régions situées entre les gènes S et E d'une part, et entre les gènes M et N d'autre part ; certaines chevauchent les gènes codant les protéines de structure. La fonction d'un grand nombre de protéines non structurales est encore mal connue. Les différents gènes du génome des CoV sont précédés d'une séquence intergénique appelée TRS (*transcription regulatory sequence*) homologue d'une partie de la séquence leader située en 5'. Ces TRS jouent un rôle central dans la transcription.[6]

## 1.5. Réplication et pathogenèse

Le cycle de multiplication des CoV se déroule en 8 à 10h.

Il est divisé en plusieurs phases : entrée, réplication/ transcription, assemblage/ maturation et bourgeonnement / sortie de la cellule. La réplication du génome viral est strictement cytoplasmique.

1- L'attachement du virus sur la cellule fait intervenir la partie globulaire de la protéine de surface (S1) et un récepteur présent sur la membrane des cellules cibles. Pour le HCoV-OC43, le récepteur cellulaire identifié est un acide sialique modifié ; le récepteur utilisé par le SARS-CoV et le SARS-CoV2 est la molécule ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme2*) tandis que celui utilisé par le MERS-COV est le dipeptidyle peptidase 4 (DPP4).

2- L'entrée du virus dans la cellule fait suite à la fusion des membranes virales et cellulaires, plasmiques ou endosomales. L'ARN génomique est ensuite décapsidé. La 1ère étape est la synthèse de deux grands polypeptides pp1a et pp1b à partir des ORF1a et ORF1b. Le clivage de ces 2 polypeptides aboutit à la production des 16 protéines non structurales nsp (nsp1 à nsp16), qui s'organisent pour former le complexe de transcription/réplication.

3- La transcription : plusieurs modèles ont été proposés, dont celui de Sawicki et Coll., en 2007 qui comprend des pauses de la polymérase au niveau des différentes séquences intergéniques (TRS) et des sauts ou changements de matrice. Dans le cytoplasme de la cellule infectée, on trouve 5 à 7 ARNm subgénomiques de taille décroissante. Tous ces ARN portent en 5' la séquence *leader*, et ont une extrémité commune en 3' formant ainsi un «*set*» commun ou un «*nidus*», caractéristique des virus de l'ordre des *Nidovirales*. Pour la plupart des ARNm, seule l'ORF se trouvant en aval de la séquence *leader* est traduite.

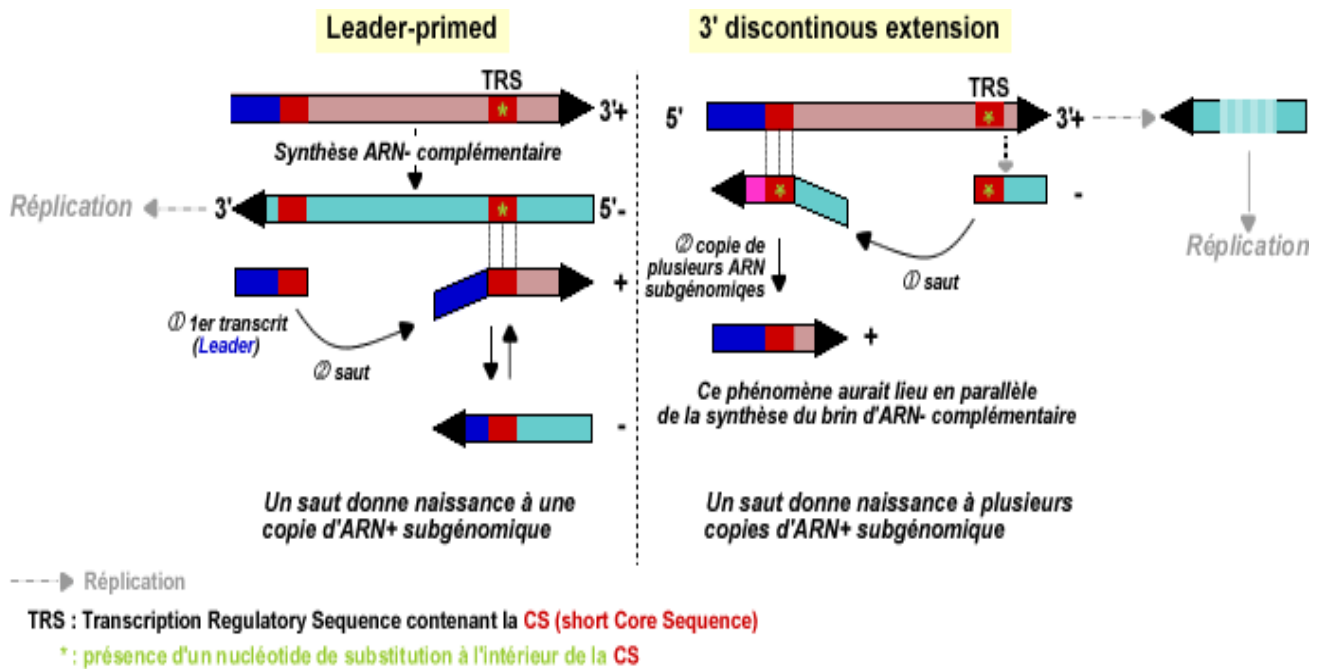


Figure 4 : Modèles de transcription du coronavirus

4- La réplication du génome se fait par l'intermédiaire de la synthèse d'un brin d'ARN de polarité négative complémentaire du génome (intermédiaire de réplication). Les phases tardives de maturation et d'assemblage ont lieu dans l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique, avec la sortie de la cellule infectée par exocytose des particules néoformée.

La régulation de la transcription / réplication est complexe en grande partie méconnue. Elle fait intervenir la protéine N de nucléocapside et probablement un grand nombre de protéines cellulaires.

## **2. Historique : les différentes pandémies :**

L'histoire des pandémies fut de mieux en mieux décrite au fil des années.

### **2.1. Premières descriptions des pandémies :**

En 412 avant JC. Hippocrate décrit pour la première fois le syndrome grippal.

En 404 avant JC, la chute d'Athènes est mise sur le compte d'une épidémie ayant décimé l'armée athénienne en Sicile.

Au XII<sup>ème</sup> siècle on peut lire: « Au mois de mai, une peste inflammatoire courut à travers l'occident et tous les yeux pleurèrent suite à ce cathare qui éprouva cruellement la population ».

En 1485 la « maladie qui fait transpirer » touche plusieurs centaines de milliers de personnes en Grande Bretagne.

En 1580, une pandémie provenant d'Asie atteindra l'Afrique puis l'Europe en l'espace de six mois, elle fera 8000 morts à Rome.

Durant le XVIII<sup>ème</sup> siècle, trois pandémies sont brièvement décrites : 1729- 1730, 1732-1733 et 1781-1782.

Puis au XIX<sup>ème</sup> siècle, la pandémie de 1889 ou « grippe Russe » naît en Chine puis se répand rapidement vers la Russie, l'Europe, l'Amérique du Nord et le Japon. Elle infecte 40% de la population et on estime à un million le nombre de décès.

### **2.2. Les pandémies à Coronavirus :**

Quatre coronavirus sont responsables chez l'homme d'infections respiratoires fréquentes et le plus souvent bénignes, il s'agit des HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1.

À côté de ces coronavirus humains endémiques, trois nouveaux coronavirus d'origine zoonotique ont émergé dans la population humaine ces vingt dernières

années. Il s'agit du Sars-CoV-1 apparu en 2003, du Mers-CoV apparu en 2012, et du Sars-CoV-2 apparu en 2019. Ces trois coronavirus sont responsables d'un syndrome respiratoire sévère.[7,8]

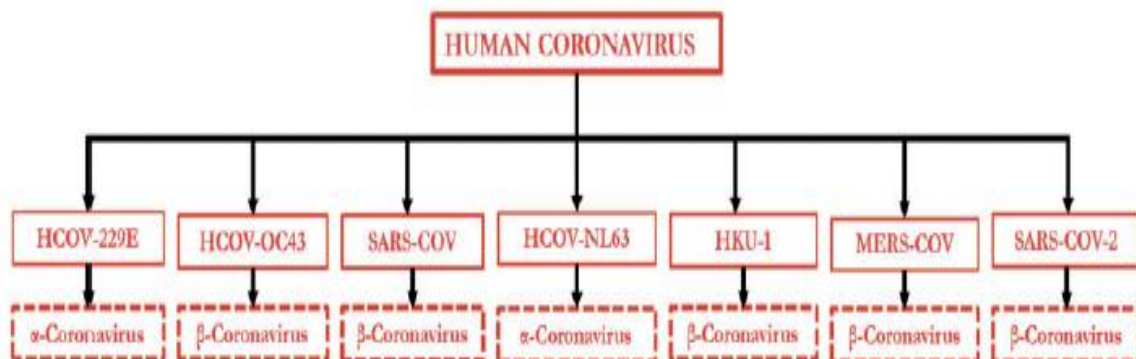


Figure 5 : Alpha- et beta coronavirus humain

#### a. Le SARS-CoV-1 :

Au cours de l'année 2003, est apparue en Chine une épidémie d'atteinte respiratoire sévère, le SRAS (Syndrome respiratoire aigu sévère) ou SARS (Severe Acute respiratory Syndrome). La recherche intensive menée au niveau international a permis d'identifier un nouveau virus présentant des caractéristiques morphologiques et génétiques des Beta-coronavirus et qui a été dénommé SARS-CoV-1. [9]

L'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère due au Sars-CoV-1 a touché environ 8000 individus et occasionné environ 800 décès mais a été jugulée en quelques mois.[4,10]

Après une période d'incubation allant de 1 à 14j (médiane 4,6j) et se présentant comme un syndrome grippal, l'évolution clinique est spontanément résolutive après la 1ère semaine pour 80% des patients. Les 20% restants évoluent vers un SDRA nécessitant une hospitalisation en soins intensifs et une ventilation mécanique.

Le taux global de mortalité est de 10% mais oscille entre 6,8 % pour les moins de 60 ans et 43% pour les plus de 60 ans.



**b. Le MERS-CoV :**

Une infection par MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) a été signalée pour la première fois en septembre 2012 en Arabie Saoudite, mais une épidémie d'avril 2012 en Jordanie a été confirmée rétrospectivement. [11]

Le Mers-CoV a occasionné plus de 2 500 cas depuis 2012 avec une mortalité de l'ordre de 35 %. Par ailleurs, le MERS-Cov présente un degré de gravité plus marqué que le SARS au niveau respiratoire et la nécessité de ventilation mécanique est plus fréquente. La mortalité associée au MERS est trois fois plus élevée que celle liée au SARS. [9]

**c. LE SARS-CoV-2 :**

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables[12]. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus. [13,14]

Le SARS-CoV-2 est actuellement responsable d'une pandémie majeure avec une mortalité importante chez les sujets âgés ou présentant des comorbidités.

Le tableau ci-dessous donne une description comparative entre ces 3 virus.  
(tableau 1)

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-COV-2
Distribution	Pandémie	Épidémie	Pandémie
Origine	La province Guangdong, Chine	Arabie Saoudite	La province de Wuhan, Chine
Réservoir naturel	Chauve-souris	Chauve-souris	Chauve-souris
Hôte intermédiaire, suspect/probable	La civette palmiste masquée (Pagama larvata)	Dromadaire	Pangolin ? [15]
Récepteur cellulaire	ACE-2	DPP4	ACE-2
Nombre de personnes infectées	8098	2490	Plus de 55 millions de personnes
Décès	774	858	Plus de 1,3 million
Symptomatologie La plus fréquente	Syndrome grippale fièvre, toux sèche, essoufflement	Fièvre, frissons, essoufflement, myalgie et malaise	Syndrome grippal, fièvre, céphalée, myalgie malaise, diarrhée, anosmie, agueusie, essoufflement
Évolution	SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë)	Pneumonie sévère avec possible insuffisance rénale avancée	Pneumonie sévère
R0	2-5	<1	1.4-5.5

Tableau 1 : Caractéristiques des Coronavirus zoonotiques émergents responsables du SARS-CoV-1, du MERS-CoV et du SARS-CoV-2.

R0 : Ratio 0, nombre moyen de personnes qu'une personne peut infecter

## **INFECTIONS RESPIRATOIRES AU SARS-COV-2 CHEZ L'ADULTE :**

Le SARS-CoV-2 est une nouvelle souche de coronavirus responsable de la pathologie appelée COVID-19. Cette nouvelle souche de coronavirus présente 79 % d'identité nucléotidique en commun avec le SARS-CoV et environ 52 % avec le MERS-CoV.[3]

Il s'agit d'un virus classé dans la famille des Coronaviridae, et plus spécifiquement les Betacoronavirus. [16]

### **1. Particularités virales :**

#### **1.1. Structure et génome du SARS-CoV-2**

##### **1.1.1. Génome**

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb (Fig. 6A). Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale.[17] Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires – la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) – ainsi que la protéine de capsid (N). [3]

##### **1.1.2. Structure du virus**

Le SARS-Cov-2 possède la structure typique du coronavirus (Fig. 5) ; la nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E) mais également d'autres polyprotéines

telles que l'ARN polymérase, 3-protéase de type chymotrypsine, protéase de type papaïne, hélicase, glycoprotéine, et des protéines accessoires. [18]

La protéine S est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule [19,20]. Sauf que, une mutation du N501T de la protéine Spike du SARS-CoV2 pourrait avoir amélioré son affinité de liaison pour l'ACE2. [21,22]

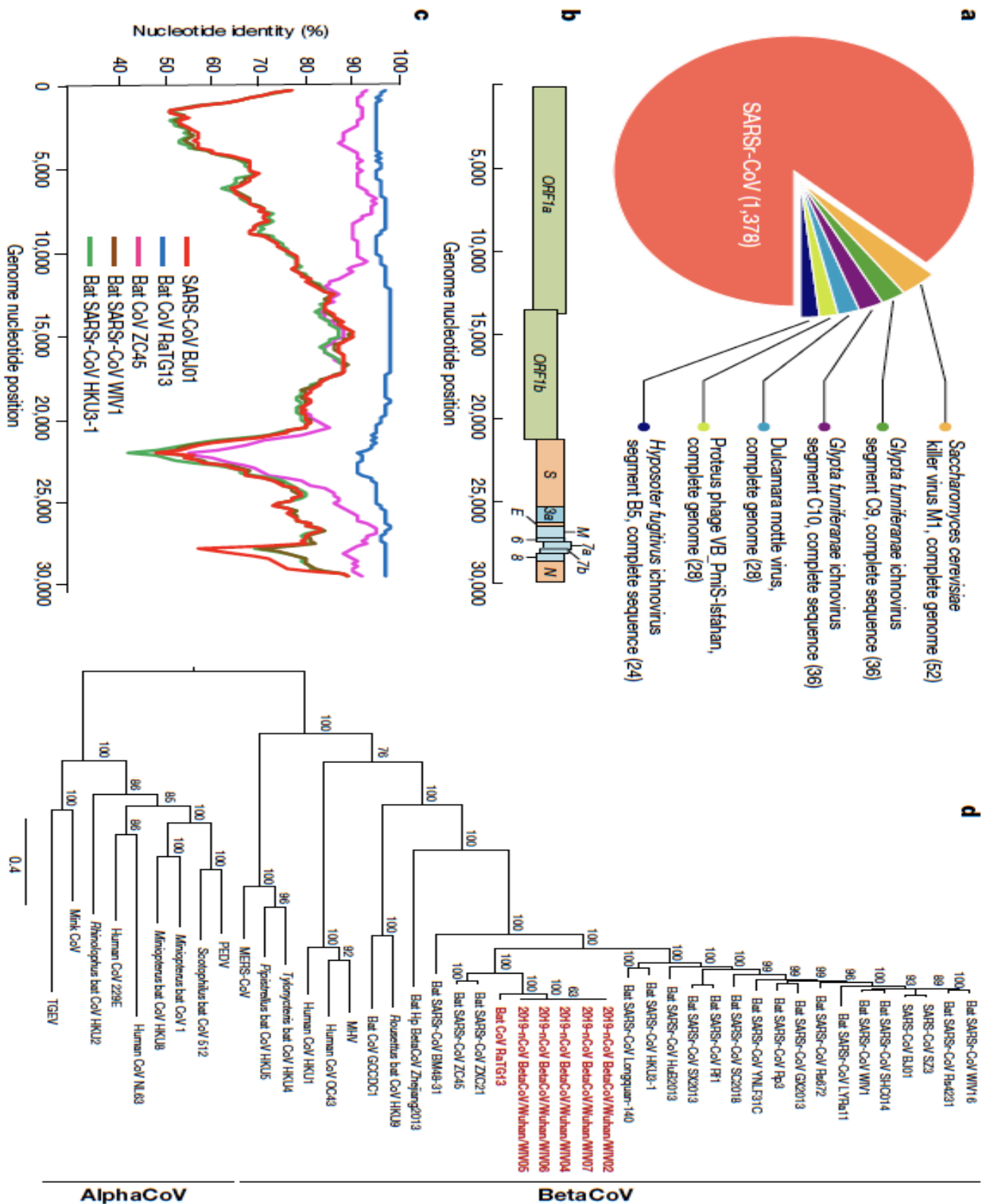


Figure 6 : Caractérisation génomique du SARS-CoV-2 (2019-NCov.)

## 1.2. Réservoir :

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris (Fig. 5). Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV, les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie).[16]

Cependant, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV.[23] Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie).[15,24-26]

Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur (RBD) situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2.[16,27,19,26,28] Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin, accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocation du domaine de liaison.

Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019. Néanmoins, l'analyse phylogénétique de virus isolés en Chine révèle qu'au moins deux souches différentes de SARS-CoV-2 étaient apparues plusieurs mois avant les premiers cas décrits. [15]

## **2. Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication**

### **2.1. Voies de transmission :**

#### **2.1.1. Gouttelettes**

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte).

Le virus peut survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale, il existe d'ailleurs plusieurs données montrant que la transmission par aérosols du SARS-CoV-2 pourrait être un moyen pertinent de transmission du Covid19 [29,30]. En outre, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes.[31]

#### **2.1.2. Autres voies de transmission**

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles les urines et le sang des patients infectés. En effet, une analyse de 22 études a révélé que les coronavirus, peuvent persister sur des surfaces tel le métal, le verre ou le plastique jusqu'à 9 jours, mais peuvent également être efficacement inactivé en 1 min à travers une désinfection de la surface utilisant 62-71% d'éthanol, 0,5% peroxyde d'hydrogène ou hypochlorite de sodium à 0,1%. De plus, la plupart des preuves disponibles soutient la thèse selon laquelle la distance sociale de 1,5m suffit à empêcher la transmission aérienne.

Malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés. [32,33]

## **2.2. Pénétration du virus dans la cellule hôte**

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 – une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 – pour rentrer dans la cellule hôte (Fig. 8c). Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. [25,34-36] Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2).[37-39] 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. De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro. [40]

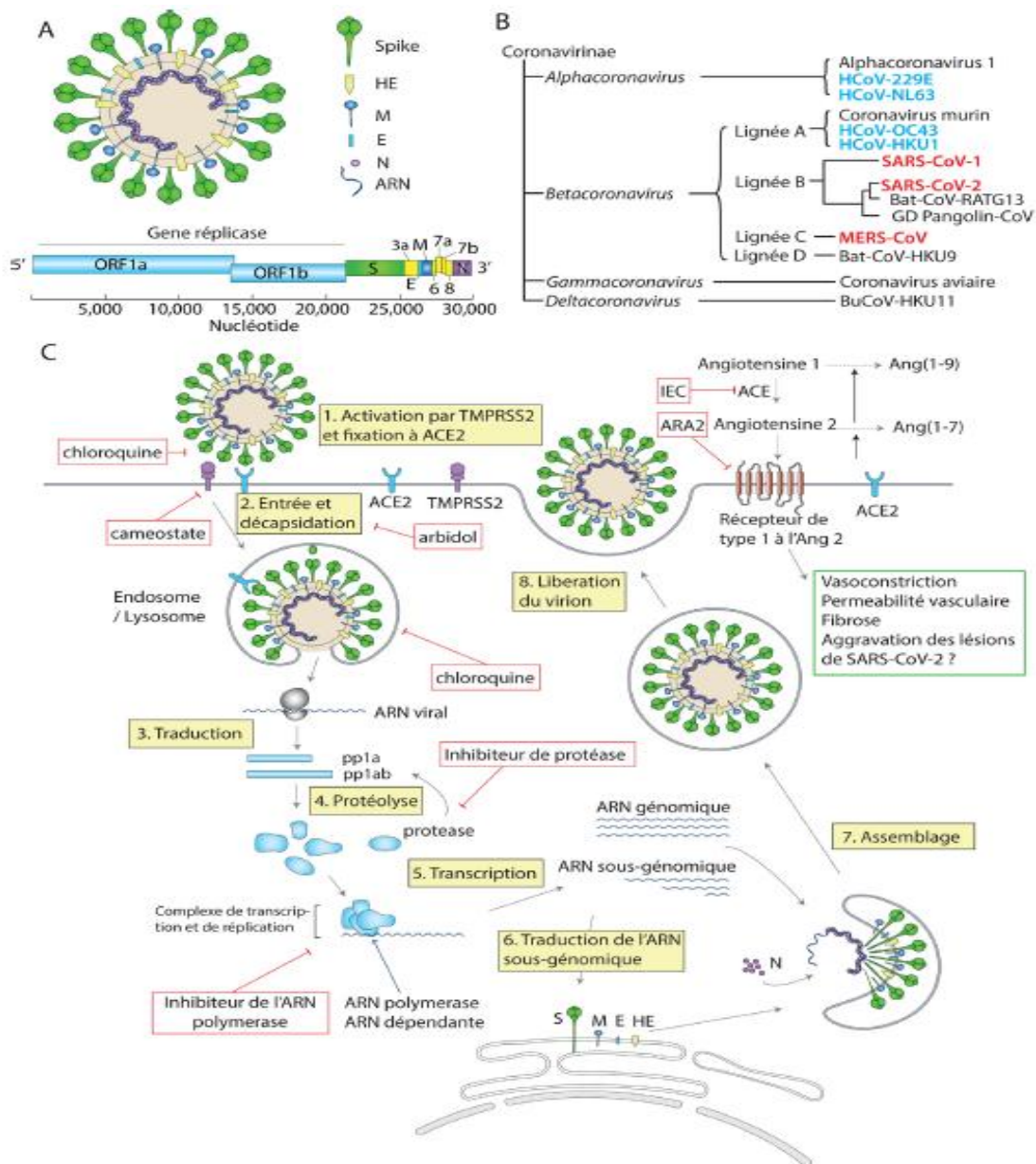
## **2.3. Cycle de réplication**

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication.

Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions.



Finalement, les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales.



**Figure 7 : Phylogénie, Structure et réplication du SARS-CoV-2**

A : Structure virale : le SARS-Cov-2 forme une particule sphérique de diamètre de 100–160nm composés d'ARN simple brin polarisé positivement et de 5 protéines de structure : la protéine Spike sous forme trimérique qui se lie au récepteur cellulaire, trois autres protéines transmembranaire (la glycoprotéine d'enveloppe [E], de membrane [M] et l'Hémagglutinine-Estérase[HE] et la protéine de capsid[N]).

B : Phylogénie simplifiée des coronavirus humains (HCoV). Les HCoV faiblement pathogènes sont représentés en bleu et les HCoV fortement pathogènes en rouge.

C : Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication. Après fixation de la protéine S sur le récepteur ACE2 et activation par clivage de S par la protéase membranaire TMPRSS2 (1), le complexe viral est endocyté. La fusion membranaire libère la nucléocapside dans le cytosol (2) où le gène réplicase (orf1a et orf1b) de l'ARN viral est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab (3).

La protéolyse de ces polyprotéines par la protéase encodée par orf1a (4) donnera les protéines formant un vaste complexe de transcription et de réplication (5). Ce complexe protéique permet de reproduire l'ARN génomique et, via la synthèse d'ARN sous-génomique, de former les protéines de structures virales (6). Les nouvelles particules virales sont assemblées à partir de l'ARN génomique, de la protéine de capsid et des glycoprotéines d'enveloppe (7). La diminution de l'expression membranaire d'ACE2 résultant de l'endocytose du complexe viral pourrait activer localement le système rénine-angiotensine-aldostérone et aggraver les lésions pulmonaires.

Abréviations: ORF opening reading frame; TMPRSS2 Transmembrane protease serine 2; ACE Enzyme de conversion de l'angiotensine; IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion; ARA2 inhibiteur du récepteur à l'angiotensine 2.

### **3. Physiopathologie**

#### **3.1. Réponse anti-virale immédiate :**

##### **3.1.1. Mécanismes de la réponse anti-virale immédiate**

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale. L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- $\kappa$ B). Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes). Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pour interferon-stimulated genes), par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT. La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées. L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, chimiokines). Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable [41].

### **3.1.2. Évasion virale et échappement au système immunitaire**

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

Cette évasion virale repose sur plusieurs mécanismes :

- échappement à la reconnaissance antigénique par les PRR via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral ;
- diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5 ;
- inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING (protéines PLP-2-TM et Plpro-TM des SARS-Cov-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PLpro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire) ;
- blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (par la protéine ORF-3a du SARS-CoV-1) et de la phosphorylation de STAT-1 (par la protéine NSP3) ;
- blocage de la signalisation NF- $\kappa$ B par les protéines PLP du SARS-CoV- 1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV. Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire, et des modélisations d'interaction protéique suggèrent que ses protéines NSP13 et NSP15 pourraient également interagir avec la protéine TBK-1 et diminuer l'activation d'IRF-3. Ces mécanismes de résistance au système immunitaire pourraient avoir été acquis chez la chauve-souris, qui présente une sécrétion constitutive d'IFN-I [41].

### **3.2. Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection**

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire[41].

#### **3.2.1. Hypersécrétion cytokinique**

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

Les gènes de la voie de NF- $\kappa$ B semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF- $\alpha$ . Dans l'étude de Zhou et al., des taux élevés d'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition d'une forme sévère. Ces concentrations d'IL-6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens. En revanche, les taux d'IL-1beta active et d'IL17a circulants apparaissent peu élevés. Cette hyperactivation de la voie NF- $\kappa$ B pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocyttaire d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  NF $\kappa$ B-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocyttaire. La production de TNF- $\alpha$  semble également inductible par liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une

activation de l'enzyme TACE (TNF- $\alpha$  converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2. D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytose lympho-histiocytaire, qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité[41].

### 3.2.2. Signature interféron :

Une étude française portant sur 50 patients infectés par le SARS-CoV-2 retrouvait des taux sériques d'IFN-I bas, ainsi qu'une expression diminuée des ISG suivant un gradient de sévérité de la maladie. Les patients avec formes graves montraient des taux très bas d'IFN- $\alpha$  et des taux nuls d'IFN- $\beta$ , associés à une diminution des cellules dendritiques plasmacytoïdes.

Cependant, la réponse aux IFN-1 semblait préservée et la stimulation par IFN- $\alpha$  déclenchait l'expression d'ISG. Ces résultats sont corroborés par une étude sur modèle animal, retrouvant une signature IFN faible durant l'infection, ne semblant pas à l'origine de l'hypersécrétion cytokinique. Ces études suggèrent l'existence d'une réponse IFN-1 insuffisante chez les patients atteints de forme sévère[41].

## **4. Période d'incubation :**

Les données de la littérature suggèrent que la période d'incubation serait en moyenne 5 jours (entre 2 et 14 jours)[42,43]. La période de contagiosité pourrait précéder les symptômes de 48 h [44].

## **5.Symptomatologie clinique :**

### **5.1. Asymptomatique :**

Certains patients pourraient être asymptomatiques mais l'incidence n'en est pas connue et les différentes études retrouvent des résultats très variables[45-48] sur leur taux et leur potentiel de transmission.

Une étude cohorte italienne menée dans la ville de Vò Euganeo par Dr Lavezzo et co, montre que 50-75% par des individus ayant une RT-PCR positive au SARS-CoV-2 sur un prélèvement naso-pharyngé sont asymptomatique, alors que le reste de cette population présentent un syndrome grippal, tandis qu'un pourcentage plus bas (10% des patients symptomatiques) présentent une dyspnée, une pneumopathie interstitielle sévère, un SDRA et une dysfonction d'organes.

### **5.2. Forme typique**

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques ont été décrites dans la population générale en premier par Huang et al. chez des patients testés positifs au SARS-CoV-2 [49,50]. Dans leurs analyses sur 41 cas, 73 % étaient des hommes et l'âge moyen était de 49 ans. Les symptômes les plus courants au début de la maladie étaient la fièvre (98 %), la toux (76 %) la fatigue ou les myalgies (44 %), les expectorations (28 %) et les céphalées (8 %).

Les mêmes descriptions cliniques ont été faites dans d'autres études plus larges [49, 51-53] avec une fréquence des différents symptômes très variables allant par exemple de 43,8 % [54] à 98,6 % [53] pour la fièvre et étant de 16 % environ pour les formes sévères avec notamment une pneumopathie.

D'autres manifestations cliniques ont ensuite été décrites telles que des troubles digestifs avec des diarrhées [55], des signes neurologiques centraux ou périphériques[56].

Une étude européenne multicentrique [53] a étudié 1420 personnes avec des formes bénignes ou modérées de la Covid-19. Ils relevaient notamment des céphalées dans 70,3 %, une obstruction nasale dans 67,8 %, une toux dans 63,3 %, une fièvre dans 45,4 %. La durée des symptômes était en moyenne de 11 jours (5 jours) et les symptômes variaient selon l'âge et le sexe. De plus, sur 417 personnes, 79,6 % une anosmie et dans 88,8 % des cas une dysgueusie [57]

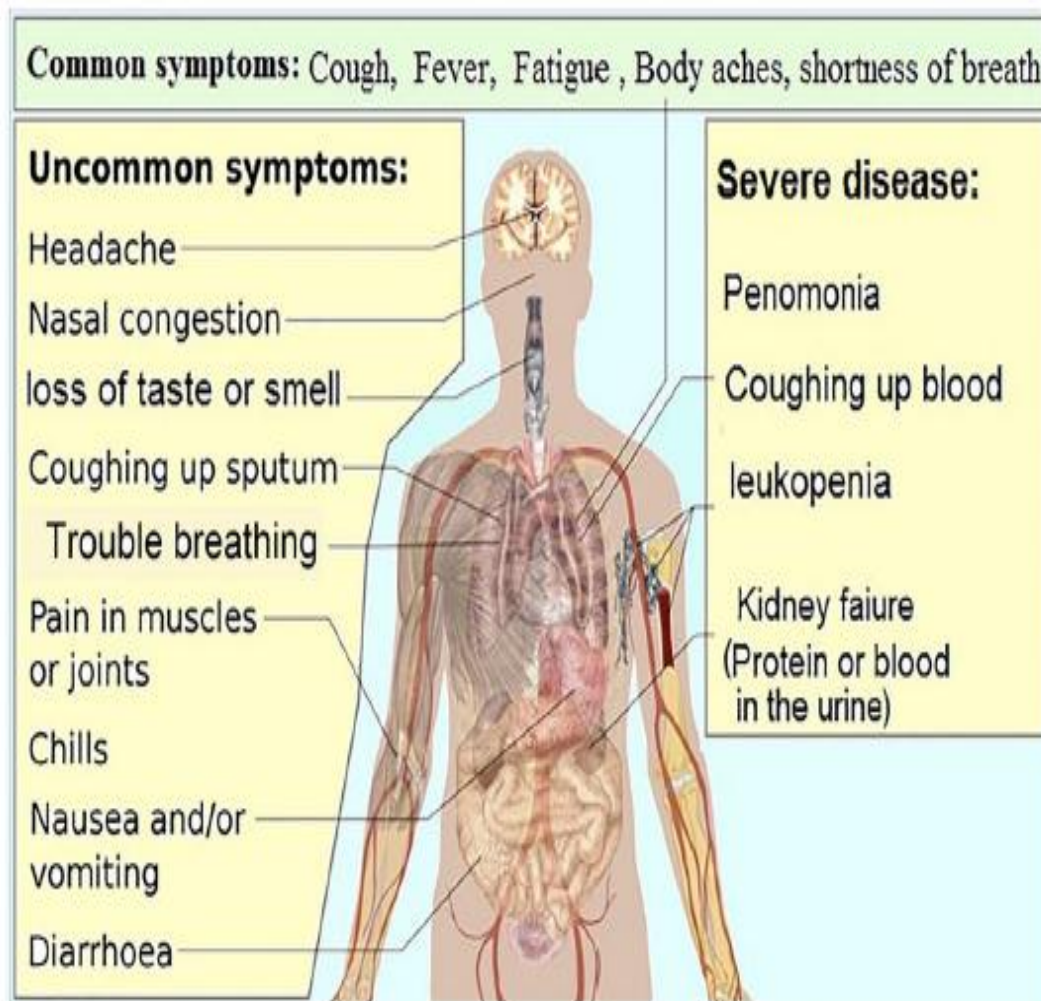
### 5.3. Complications :

Certaines études suggèrent également des complications cardio-vasculaires avec des myocardites[58,59], des atteintes thromboemboliques [60], des atteintes dermatologiques avec des urticaires ou des éruptions diffuses[61, 62] ou ophtalmologiques [63].

Dans certaines situations plus graves, les patients présentent une dyspnée, une polypnée (Fréquence respiratoire  $> 30$  cpm), une désaturation  $< 93\%$ ,  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg, ou une infiltration pulmonaire  $> 50\%$  dans les 24 à 48 heures [64].

Des anomalies biologiques ont été rapporté avec des cytolyses dans 15 à 53 % des cas [65], des hyperbilirubinémies modérées ou des augmentations des gamma GT.





**figure 8 : Les désordres systémiques causés par le Covid-19**

## **6. Diagnostic**

### **6.1. Biologie moléculaire**

#### **6.1.1. RT-PCR**

Dès l'identification de l'agent pathogène, les chercheurs chinois ont partagé le génome viral en accès libre. Depuis deux protocoles sont proposés : la RT-PCR en temps réel et le séquençage de nouvelle génération [66]. Au Maroc, la détection qualitative de l'ARN viral se fait par la technique de référence qui est la RT-PCR.

Dans une étude réalisée sur 1 070 prélèvements obtenus chez 205 malades infectés par le Sars-CoV-2, le diagnostic est posé par l'association des signes cliniques évocateurs et des signes radiologiques caractéristiques, afin de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement. Cette étude a montré que le prélèvement le plus sensible était le lavage bronchoalvéolaire (93 %), suivi par les expectorations (72 %), les écouvillonnages nasopharyngé (63 %) et oropharyngé (32 %). Ce dernier prélèvement doit être répété pour atténuer le taux des faux négatifs [67]. Bien que les études ont montré la présence du virus dans les selles, le sang et les urines, cependant leurs sensibilités restent médiocres (< 50 %) [51].

Une étude chinoise rétrospective réalisée sur 1 014 patients atteints du Covid-19 et qui avait comme objectif de comparer la sensibilité et la spécificité RT-PCR et du scanner thoracique, a révélé que la sensibilité du scanner thoracique est estimée à 97 %, et la spécificité à 25 %, contre une sensibilité de 65 % et une spécificité de 83 % pour la RT-PCR [68].

#### **6.1.2. RT-LAMP**

L'amplification isotherme médiée par boucle (Lamp) est une technique développée par Notomi et al. en 2000 [69]. C'est une méthode d'amplification visuelle rapide, sensible et efficace des acides nucléiques. Dernièrement, cette méthode a été largement utilisée pour l'isolement du virus de la grippe, du syndrome respiratoire du

Moyen-Orient CoV, du virus du Nil occidental, du virus Ebola, du virus Zika, du virus de la fièvre jaune et d'une variété d'autres agents pathogènes [70,71].

Yan et al. ont développé un test Lamp à transcription inverse (RT-Lamp) pour détecter le Sras-CoV-2 chez les personnes atteintes de Covid-19 [72].

Les auteurs ne rapportent pas de différence de sensibilité en le RT-PCR et RT-Lamp avec une supériorité par rapport à la sérologie.

## 6.2. Sérologies :

De nombreuses options de tests sérologiques sont présentes.

### 6.2.1. Tests antigéniques

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ils assurent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë. Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont pas recommandés en usage clinique dans le cadre du Covid-19, comme l'a souligné l'OMS dans sa position du 8 avril 2020.[73]

### 6.2.2. Tests sérologiques

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines : Ig) produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2. Ces tests sont réalisés sur des prélèvements de sang et pourraient être utilisés pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du Sars-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas.

En effet, les tests sérologiques pourraient identifier dans certaines circonstances les patients étant ou ayant été infectés par le Sars-CoV-2, connaître le statut sérologique de personnes exposées (professionnels de santé par exemple).

Enfin, ces tests pourraient également avoir une utilité dans le recueil des données épidémiologiques liées au Covid-19 (patients réellement infectés, taux de mortalité...).

Toutefois, la pertinence du recours à ces tests en pratique clinique dépend de la disponibilité préalable de connaissances physiopathologiques, techniques et cliniques permettant leur évaluation et leur validation. [74]

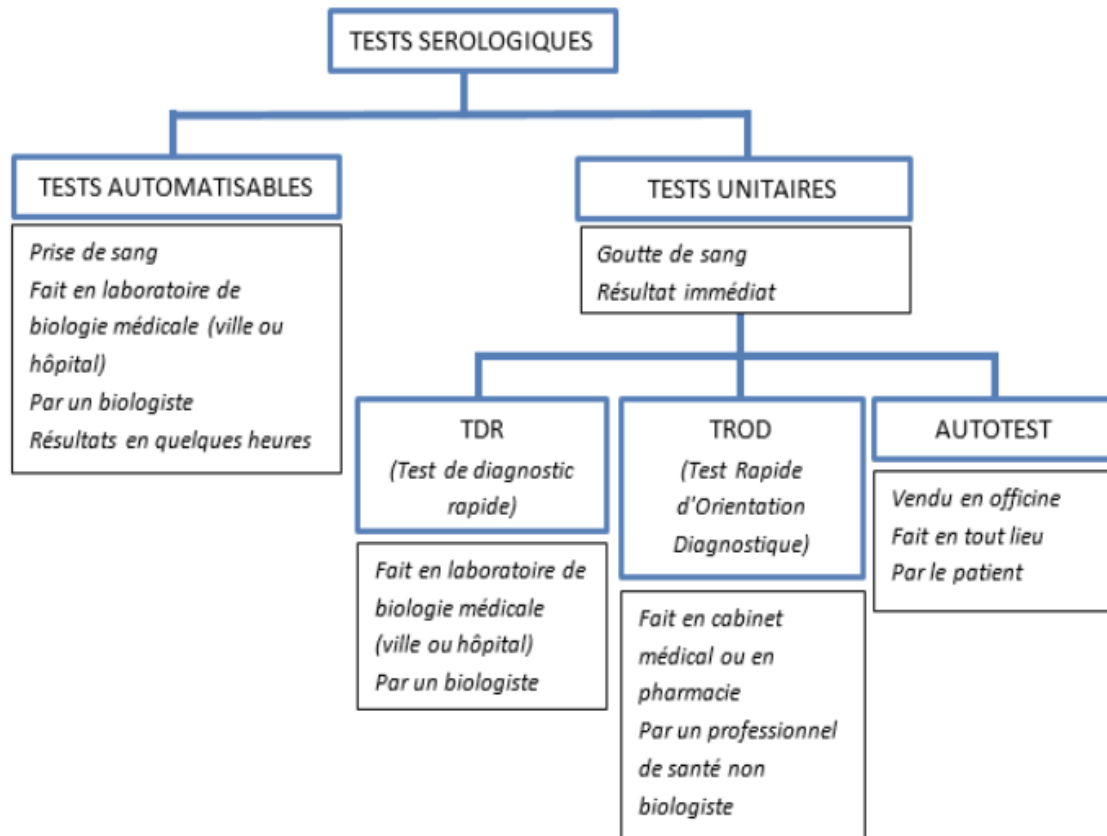
Tous les tests sérologiques sont faits à partir d'un échantillon de sang. Mais les modalités de réalisation peuvent varier. On distingue deux catégories principales : les tests ELISA automatisables et les tests unitaires (Fig. 10)

- Les premiers ne peuvent être faits qu'au sein d'un laboratoire de biologie médicale, compte-tenu du plateau technique nécessaire à leur analyse.

Ils sont réalisés sur prélèvement sanguin, généralement par prise de sang, et apportent des informations sur la présence de différents types d'anticorps (IgM et IgG le plus souvent).

- Les tests unitaires sont quant à eux réalisés à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt, en laboratoire, mais aussi en pharmacie, en cabinet médical ou chez soi. Avec ces tests, il ne s'agit pas d'un dosage, mais de la détection d'une quantité donnée d'anticorps.

La réponse est alors binaire : si le sang contient moins d'anticorps que le seuil minimal, le résultat est négatif, s'il en contient plus, le résultat est positif. [75]



**Figure 9: Les différents test sérologiques**

Guo et al. ont montré, que les IgA et IgM anti-protéine de la nucléocapside sont détectés 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 et dans 77,9 % des cas. L'association RT-PCR et test Elisa IgM détectent 98,6 % des cas [76].

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 [77]. (Tableau 2)

**Tableau 2 : Chronologie d'apparition des anticorps par rapport à la positivité du test RT-PCR**

RESULTAT des TESTS			INTERPRETATIONS
PCR	Ig M	Ig G	
+	+	+	Sujet INDEMANE de toute infection SARS CoV II, ou en période d'incubation
+	-	-	Patient au stade précoce de l'infection non encore couvert, la PCR peut être un faux-négatif
-	+	-	Patient ANCIENNEMENT infecté et couvert
-	+	+	Patient est en période de couverture d'infection récente, la PCR peut être est un faux-négatif
+	+	+	Patient en pleine FENETRE SEROLOGIQUE de l'infection et non encore couvert
+	-	+	Patient récemment infecté non encore couvert
+	+	-	Patient en phase TARDIVE ou RECURRENTE de l'infection
+	+	+	Patient en phase ACTIVE de l'infection et couvert

**Remarques importantes** ( Selon la majorité des études à travers le monde) :

- La PCR se positive **généralement** entre le 5<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> jour après la contamination et peut exceptionnellement rester positive au-delà de 3 semaines sous traitement et plus d'un mois sans traitement voir plus
- Les **IgM** apparaissent **généralement** le 7<sup>ème</sup> jour avec un pic le 14<sup>ème</sup> jours et disparaissent vers le 21<sup>ème</sup> jour .
- Les **IgG** apparaissent **généralement** le 14<sup>ème</sup> jour avec un pic le 1<sup>er</sup> mois et peuvent persister entre 3 et 6 mois

Unité de Veille, Sécurité Sanitaire et Santé Environnementale (UVSSE) / AIN CHOCK

### 6.3. Diagnostic radiologique :

#### Aspects scannographiques observés en cas de COVID-19

Les résultats scanographiques observés dans le cadre de l'infection du COVID-19 ne sont pas spécifiques de cette infection et peuvent être similaires à ceux d'autres pneumonies virales (notamment la grippe). C'est le fort contexte épidémique actuel qui permet de rattacher les images en verre dépoli à l'infection par le SARS-CoV-2.

- Les anomalies scanographiques majoritairement rapportées sont :
    - o Des opacités en verre dépoli ;
    - o Non systématisées, multifocales, bilatérales, et asymétriques ;
    - o Localisation sous pleurale à prédominance basale et postérieure ;
    - o La présence de micronodules bronchiolaires, d'adénopathies médiastinales et d'épanchements pleuraux doit faire considérer un autre diagnostic (infection bactérienne).
  - Évolution secondaire :
    - o Évolution des images en verre dépoli vers un aspect de « crazy paving » : apparition secondaire de réticulations intra lobulaires (pic vers le 10ème jour) et de condensations linéaires.
  - Dans les formes graves :
    - o Les anomalies sont étendues ;
    - o La proportion de condensation pulmonaire versus verre dépoli est plus élevée
- ❖ La place de la TDM thoracique dans le triage des malades :

La pertinence de la tomodensitométrie pour le triage des patients hospitalisés atteints de COVID-19 a été démontré. Une étude menée aux Hôpitaux Civils de Lyon (HCL), parmi 694 patients, 287 étaient positifs à l'examen final de RT-PCR. Sur les 694 explorations TDM thoraciques, 308 ont été classés comme « Sûrement COVID + », 34 comme « Possible COVID + » et 352 comme « COVID- ».

En considérant uniquement la TDM « Sûrement COVID + » comme critère positif, la précision, la sensibilité, la spécificité et la VPP ont atteint respectivement 88,9%, 90,2%, 88% et 84,1% par rapport au test RT-PCR final. Le délai moyen pour les comptes rendus de scanner est apparu trois fois plus court que pour les résultats de RT-PCR [78]

Les scanners thoraciques ont été interprétés puis notés selon que les radiologues senior des HCL les appréciaient « Sûrement COVID + », « Possible COVID + » ou « COVID- ». La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (PPV) et la valeur prédictive négative (VPN) ont été calculées en utilisant le test RT-PCR final comme étalon de référence. Les retards pour les comptes rendus de scanner ainsi que pour les résultats de RT-PCR ont été pris en compte dans ce travail et comparés. [78]

En conclusion, le diagnostic de certitude de Covid-19 repose sur l'isolement du génome viral par RT-PCR à partir des prélèvements respiratoires. En revanche, l'accessibilité limitée à cette technique et le chiffre élevé de faux négatifs (30%) pourraient justifier l'utilisation de l'association de symptômes cliniques courants et d'une image scannographique évocatrice pour poser le diagnostic de Covid-19.

#### **6.4. Résultats biologiques :**

L'apparition des signes cliniques s'accompagne de perturbation du bilan biologique. La numération formule sanguine montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8. Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares [79].

Une élévation de la CRP, dans 60,7 %-85,6 % des cas, atteignant des valeurs élevées (150 mg/L) [80].



Le bilan biochimique révèle une hypoalbuminémie, hyperferritinémie, élévation des transaminases dans 25 % des cas, augmentation de la bilirubine et de LDH et également des réserves alcalines [80].

Au bilan de crase, le TP est diminué (94 % des cas) et les D-dimères sont augmentés (23,3%-46,4 %), poussant le clinicien à penser à une coagulopathie associée aux formes graves à forte mortalité [80].

La troponine est élevée chez 23 % des insuffisants cardiaques aigus et 17 % des patients non cardiaques [81].

La fonction rénale est souvent conservée (seulement 4,5 % des patients ont présenté une insuffisance rénale aigue). L'hyperurémie est associée à un pronostic péjoratif. Les facteurs de l'inflammation sont également élevés, indiquant le statut immunitaire des patients : IL-6, IL-10, facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [81].

Les patients présentant un syndrome respiratoire aigu présentent les signes suivants :

- augmentation des D-dimères  $> 1 \mu\text{g/mL}$  et une baisse de TP ;
- augmentation des polynucléaires neutrophiles et diminution des lymphocytes.
- hyperbilirubinémie totale, hypoalbuminémie, élévation de l'urée et des LDH [80,81] ;
- élévation d'IL-2, IL-7, IL-10, facteur de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF), protéine induite par l'interféron gamma 10 kD (IP-10), protéine chimio attractante des monocytes 1 (MCP-1), protéine inflammatoire des macrophages 1- $\alpha$  (MIP -1 $\alpha$ ) et TNF- $\alpha$  [81].

## 7. Présentation clinique :

Les adultes atteints d'une infection respiratoire au SARS-CoV-2 peuvent être groupés en fonction de la sévérité de la symptomatologie en quatre catégories. Néanmoins, les critères de chacune de ces catégories peuvent se chevaucher ou varier selon les recommandations, les essais cliniques ainsi que l'état du patient qui peut évoluer au cours du temps. [82]

- Infection asymptomatique ou pré-symptomatique : personnes dont le test de dépistage du SRAS-CoV-2 est positif à l'aide d'un test virologique, mais qui ne présentent aucun symptôme compatible avec le COVID-19.
- Symptomatologie légère : personnes qui présentent l'un des divers signes et symptômes du COVID-19 (Exp : Fièvre, toux, mal de gorge, malaise, maux de tête, douleurs musculaires, nausées, vomissements, diarrhée, perte de goût et d'odeur) mais sans essoufflement ni dyspnée ni d'imagerie thoracique anormale.
- Symptomatologie modérée : personnes qui présentent des signes de maladie des voies respiratoires inférieures lors de l'évaluation clinique ou de l'imagerie et qui ont une saturation en oxygène  $SpO_2 \geq 94\%$  à l'air ambiant.
- Symptomatologie grave : les personnes qui ont une  $SpO_2 < 94\%$  à l'air ambiant un rapport entre la pression artérielle partielle d'oxygène et la fraction d'oxygène inspiré ( $PaO_2 / FiO_2 < 300$  mmHg, fréquence respiratoire  $> 30$  respirations par minute ou infiltrats pulmonaires  $> 50\%$ )
- État critique: personnes souffrant d'insuffisance respiratoire, de choc septique et / ou de dysfonctionnement de plusieurs organes [64].

## 8. Traitement:

Comme cité précédemment, le Sars-CoV-2 est un virus à acide ribonucléique (ARN) qui se fixe à un récepteur cellulaire (par l'intermédiaire d'une protéine de fusion, la protéine de spicule [S]). Chez l'humain, l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (angiotensin-converting enzyme [ACE2]) jouerait 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. [83]

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Nous proposons ici un bref tour d'horizon des principales stratégies antivirales proposées comme traitement potentiel de la COVID-19.

Quatre cibles potentielles de traitement se dégagent :

- l'entrée du virus dans la cellule : des données in vitro suggèrent que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, en s'opposant à la glycosylation d'ACE2, pourraient empêcher la pénétration des Sars-CoV [84] ;
- le clivage et l'assemblage des protéines virales : il s'agit de la piste des inhibiteurs des protéases utilisés dans le cadre de l'infection au 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'hydroxychloroquine à nouveau, les corticoïdes, les interférons (IFN) et le tocilizumab pourraient théoriquement être utiles.

La prise en charge des infections au SARS-CoV-2 repose sur des traitements non spécifiques (symptomatiques) et des traitements curatifs (spécifiques).

Le vaccin sera la clé d'une immunisation sur le long terme. [83]

## 8.1. Traitements pharmacologiques :

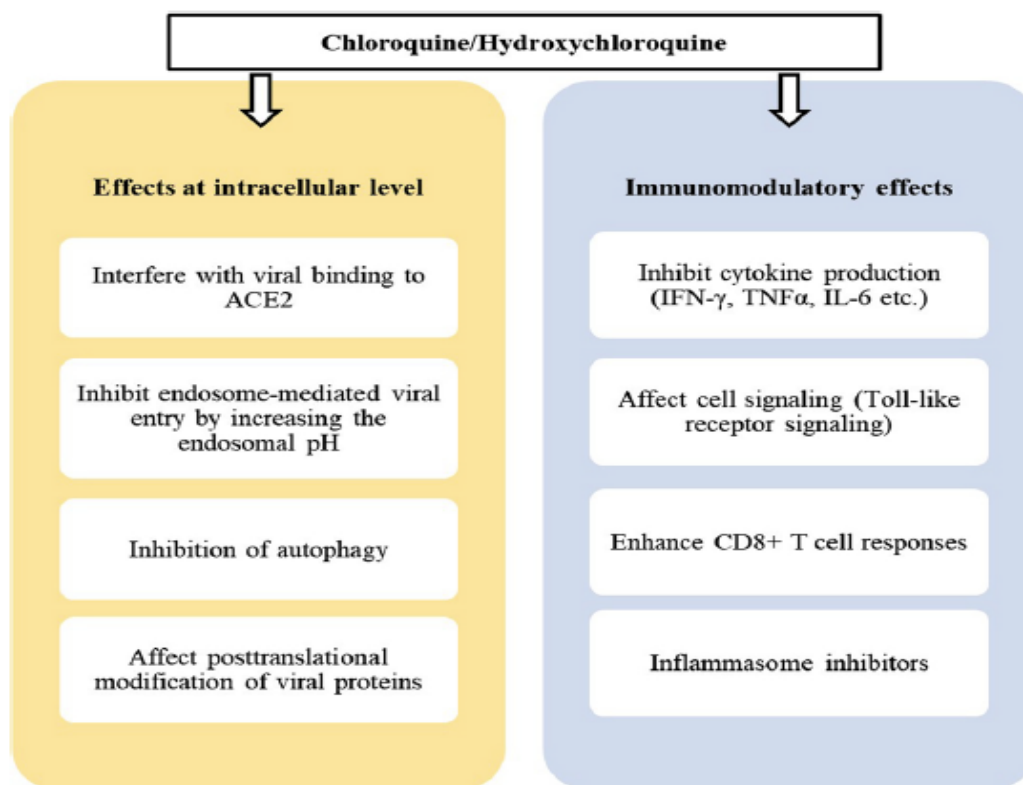
### 8.1.1. Les antiviraux

Les antiviraux semblent être intéressants pour stopper une des étapes du cycle viral, notamment au cours de la phase précoce de la maladie

#### 8.1.1.1. La chloroquine et l'hydroxychloroquine

Les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine seraient multiples, notamment une alcalisation lysosomiale induisant une inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire, un blocage de la réplication virale, une modification de glycosylation des protéines (notamment de l'ACE2) et un effet immunomodulateur. La chloroquine est un médicament à marge thérapeutique étroite utilisé dans le cadre des accès palustres (Fig. 11). L'hydroxychloroquine est quant à elle, indiquée dans le lupus et la poly arthrite rhumatoïde.

Ces médicaments inhibent la réplication du Sars-CoV-2 in vitro à des concentrations difficilement atteignables dans le plasma humain, mais qui le sont possiblement dans le compartiment intracellulaire où se réplique le virus et où il se concentre avec, de plus, une accumulation pulmonaire [84, 85].



**Figure 10 : Les multiples effets de la chloroquine/Hydroxychloroquine**

Sur la base d'un meilleur profil de tolérance et d'une étude suggérant une efficacité accrue in vitro (même si les données sont depuis discordantes), l'hydroxychloroquine a été énormément mise en avant. La première étude clinique, marseillaise, suggérait une négativation plus rapide de la reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) en association avec l'azithromycine [86].

Néanmoins, cet essai présentait de très nombreuses limites (faible effectif, groupes hétérogènes, groupe contrôle venant d'autres centres, conflit d'intérêts avec le journal, etc.), d'où son très faible niveau de preuve.

Des études rétrospectives, présentant de nombreux biais méthodologiques, ont abouti à des résultats discordants majoritairement en défaveur de l'hydroxychloroquine, avec ou sans azithromycine. Ils ont fait émerger des signaux de pharmacovigilance quant à sa cardio toxicité, décrivant des allongements de l'intervalle QT, majorés en cas d'association à l'azithromycine, d'administration de

fortes doses ou de facteurs favorisants. Sa longue demi-vie fait également craindre une toxicité pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Début juin 2020, une large étude basée sur l'extraction de données de plus de 96 000 dossiers médicaux ne décrivant pas d'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxy chloroquine, mais une augmentation de la mortalité et du risque d'arythmies ventriculaires a été retirée du Lancet, compte tenu des nombreux doutes qui planaient sur son contenu et sa méthodologie [87].

Les résultats de la première étude randomisée contrôlée Recovery ne montraient pas de bénéfice sur la mortalité à J28 ou sur la durée de séjour [88]. Une méta-analyse de vingt-neuf articles portant sur l'étude de ce médicament conclut que l'hydroxychloroquine ne réduit pas la mortalité des patients hospitalisés pour Covid-19 et que son association à l'azithromycine l'augmente significativement.

#### 8.1.1.2. Azithromycine :

L'azithromycine est un antibiotique macrolide qui est largement utilisé chez les patients atteints de troubles inflammatoires pulmonaires chroniques et/ou de pneumonie communautaire pour son effet anti-inflammatoire [89].

Cependant, il existe des données limitées suggérant l'effet bénéfique de l'azithromycine en association avec la chloroquine/hydroxychloroquine dans le traitement du SDRA chez les patients atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2. Un essai clinique ouvert non randomisé de 36 patients réalisé en Chine a montré un effet synergique associant l'hydroxychloroquine et l'azithromycine dans le traitement de l'infection par SARS-CoV-2 en réduisant la détection de l'ARN du SRAS-CoV-2 dans les échantillons des voies respiratoires supérieures [90,91]. Cependant, cette étude n'a pas commenté le bénéfice clinique de cette association. Une autre petite étude observationnelle en Chine a montré que l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine pour le traitement du SARS-CoV-2 chez les patients hospitalisés

n'avait aucun bénéfice clinique et aucune preuve de clairance virale rapide de l'ARN [92].

L'hydroxychloroquine et l'azithromycine peuvent entraîner un allongement corrigé de l'intervalle QT (QTc), ce qui peut entraîner des arythmies fatales. Par conséquent, ils doivent être utilisés avec prudence chez les patients avec un QTc prolongé et ceux avec certaines des conditions telles qu'une maladie hépatique ou rénale [90,93-95].

#### 8.1.1.3. Le Lopinavir / ritonavir :

Un effet antiviral a été rapporté in vitro sur le Sars-CoV-2 pour le Lopinavir, avec une concentration efficace médiane néanmoins élevée ou juste compatible avec une concentration plasmatique atteignable chez l'humain [96].

Un essai publié en mars 2020 n'a pas montré d'efficacité sur la mortalité ou sur la diminution de la charge virale [97]. Toutefois, des analyses statistiques réalisées a posteriori ont retrouvé un possible bénéfice d'un jour sur le délai d'amélioration clinique. Le médicament ayant été introduit tardivement (médiane après le début des symptômes : douze jours), ces données ont conduit le HCSP (le Haut Conseil de la santé publique) à discuter, en mars, de sa prescription au cas par cas dans les formes graves de Covid-19 prises en charge à l'hôpital [98].

Les résultats d'un deuxième essai clinique randomisé contrôlé ayant inclus 44 patients atteints d'une infection à la Covid-19 légère à modérée ne sont pas en faveur d'un bénéfice de ce médicament sur la négativation virale ou la symptomatologie clinique [99]. Ces résultats étant compatibles avec l'absence d'efficacité, il a été retiré de plusieurs essais, notamment Discovery et Solidarity.

Le profil de toxicité du lopinavir est bien connu dans le cadre de son utilisation contre le VIH [96,93]. Il justifie une surveillance clinique et biologique renforcée, ce d'autant que des concentrations élevées ont été décrites chez les patients critiques

atteints de Covid-19 et que les interactions médicamenteuses sont nombreuses [100].

#### 8.1.1.4. Le Remdesivir :

Le remdesivir est un analogue nucléosidique de l'adénosine interférant avec l'ARN polymérase permettant la réplication du Sars-CoV-2 [101-103]. Il a été initialement développé pour lutter contre le virus Ebola [104].

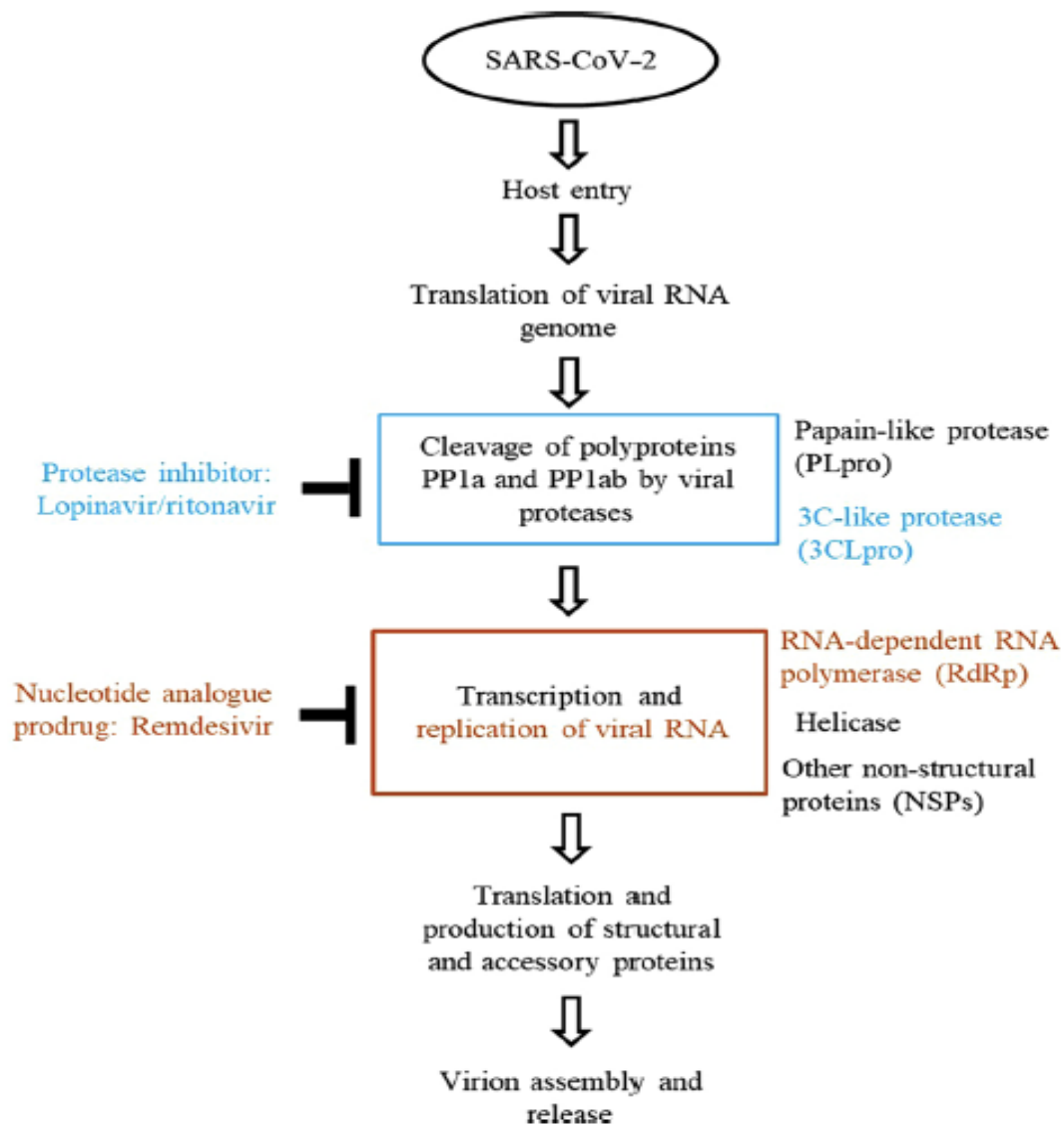
Il a très vite fait partie des médicaments les plus prometteurs, avec une efficacité *in vitro* supérieure à celle d'autres antiviraux potentiels sur le Sars-CoV-2 [105] et une activité *in vivo* chez l'animal sur d'autres coronavirus (Middle-East respiratory syndrome [Mers] et Sars-CoV-1).

En France, alors qu'une seule série de patients traités par remdesivir avait été publiée dans le cadre de la Covid-19, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a préconisé, début mars 2020, son utilisation compassionnelle dans les cas graves.

Fin avril, une première 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 en raison de la fin de l'épidémie en Chine, ne permettant pas d'apporter une conclusion définitive par manque de puissance [106]. Le 22 mai, les résultats préliminaires d'une seconde étude randomisée contrôlée sur 1 063 patients montraient une réduction de la durée de guérison clinique chez les sujets nécessitant une oxygénothérapie (onze jours versus quinze pour le groupe placebo,  $p < 0,001$ ) [107]. 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 à attribuer au remdesivir une autorisation d'utilisation d'urgence pour les formes graves de Covid-19 [108].



Les principaux effets indésirables relevés avec le remdésivir sont des hypotensions parfois sévères, ainsi que des atteintes rénales et hépatiques. Son administration nécessite donc une surveillance rapprochée[109-111].



**Figure 12 : Mécanisme d'action du lopinavir/ritonavir et remdesivir**

#### 8.1.1.5. Les agents immunomodulateurs : Les anti-interleukines

Les agents immunomodulateurs auraient plutôt un intérêt dans la phase secondaire de l'infection, en particulier lors de l'état hyperinflammatoire induit par le virus.

Les anti-interleukines sont des anticorps utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde. Le Tocilizumab et le Sarilumab sont dirigés contre le récepteur de l'interleukine (IL)-6, tandis que l'Anakinra cible le récepteur de l'IL-1. Les patients sévères atteints de Covid-19 semblent développer une réponse immunitaire et inflammatoire excessive et dérégulée, dans laquelle l'IL-6 jouerait un rôle essentiel. Il a été montré que sa concentration était corrélée à la sévérité de la maladie. Inhiber les cytokines inflammatoires pourrait donc permettre d'atténuer cette réaction.

Les résultats d'une étude rétrospective cas-témoin rapporte une amélioration de la morbi-mortalité des patients traité par du Tocilizumab. Cette étude a suivi 206 patients, dont 30 ont été traité par du Tocilizumab. La proportion de patients décédés ou nécessitant une ventilation mécanique était moindre dans le groupe traité par le Tocilizumab[ 112-115].

La Société Marocaine d'Anesthésie et de réanimation recommande de prescrire le Tocilizumab (Actemra®) chez les patients mis sous oxygénothérapie à faible débit (< 6 l/min) avec état inflammatoire biologique, ne requérant pas d'apport d'oxygène à haut débit (> 6 l/min) ni d'assistance respiratoire (VNI ou ventilation mécanique). Pour les sujets âgés chez qui le rapport bénéfice/risque de la mise sous ventilation mécanique est évalué a priori comme défavorable, l'administration de Tocilizumab est à envisager au cas par cas, dans la mesure où il n'a pas montré de gain en termes de mortalité;

La Posologie du Tocilizumab est 4 - 8 mg/kg administré en IV sur 1 heure, après dilution dans une solution de 50 ml (patients < 30 kg) ou 100 ml (patients ≥ 30 kg) de chlorure de sodium à 0,9 % ; renouvelable une fois 48h après la première dose en l'absence d'amélioration de l'état clinique, respiratoire en particulier.

#### 8.1.2. Autres stratégies antivirales :

Le plasma convalescent est issu de patients guéris de la Covid-19. Il a été suggéré qu'il pourrait permettre 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 sévères virales (Sars, grippe H1N1 et H5N1, etc.).

Une méta-analyse issue d'études observationnelles a montré qu'il pourrait diminuer la mortalité (odds ratio : 0,25, intervalle de confiance [IC] 95 [0,14-0,45]) [116]. Même si le niveau de preuve reste faible, en France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a autorisé, en avril 2020, l'utilisation du plasma convalescent dans le cadre compassionnel.

La première étude randomisée contrôlée sur 103 patients atteints de Covid-19 a été publiée début juin [117]. Arrêtée prématurément et manquant donc de puissance, elle n'a pas rapporté d'amélioration clinique supérieure à J28 par rapport au placebo (51,9 % versus 43,1 % ;  $p = 0,26$ ), ni sur la mortalité (15,7 % versus 24,0 % ;  $p = 0,3$ ), ni sur la durée d'hospitalisation [117].

Néanmoins, les patients sévères semblaient mieux répondre au traitement en termes d'amélioration clinique (91,3 % versus 68,2 % ;  $p = 0,03$ ) et l'utilisation du plasma convalescent était associée à une négativation de la RT-PCR à soixante-douze heures plus fréquente (87,2 % versus 37,5 % ;  $p = 0,001$ ). La dose nécessaire pour obtenir un titre suffisant d'anticorps neutralisants est encore inconnue et d'autres essais sont en cours. 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.

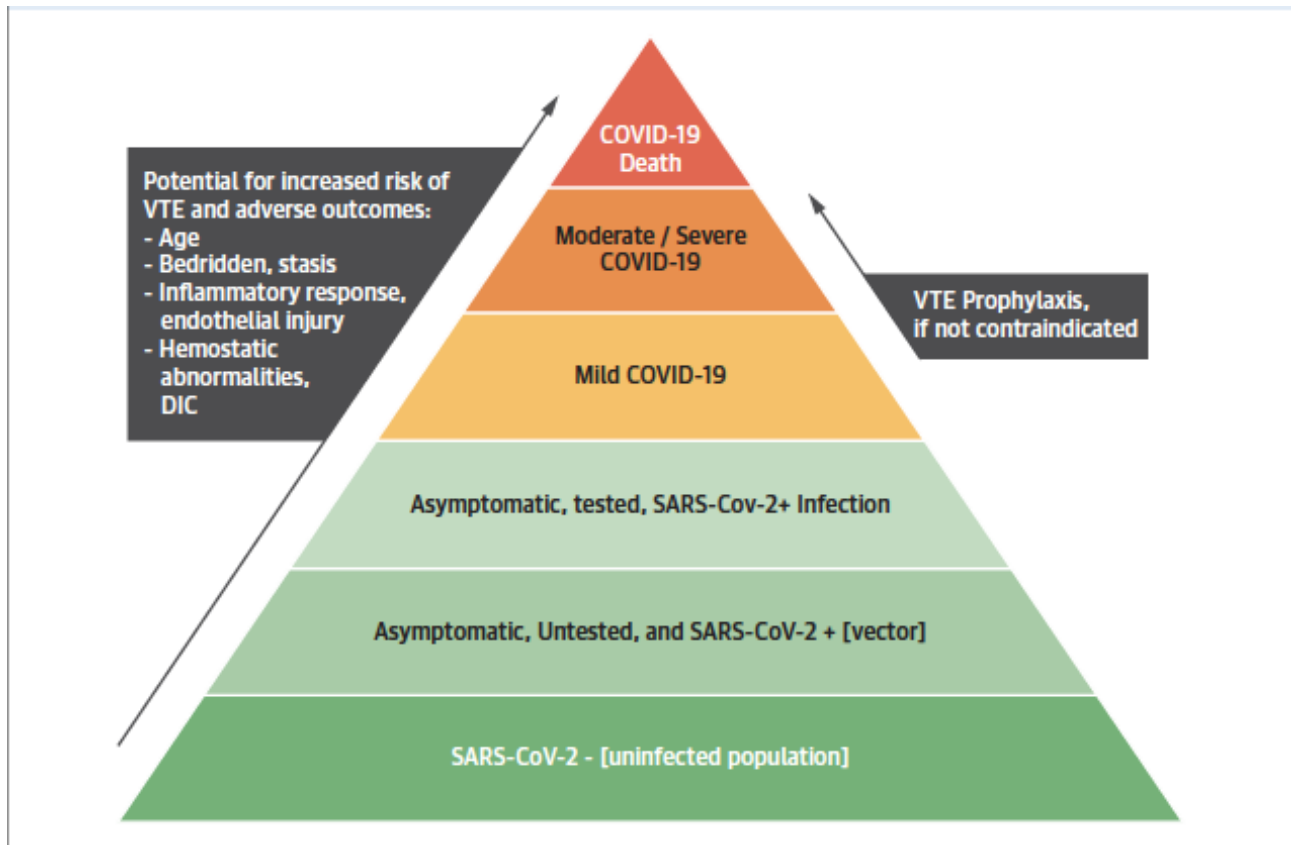
Les disponibilités du plasma convalescent sont limitées par ses modalités d'obtention. Les principaux effets indésirables rapportés sont des réactions d'hypersensibilité, des syndromes pseudo-grippaux et des œdèmes pulmonaires

Interférons de type I (INF-I) : les INF-I sont des cytokines au rôle majeur dans la réponse immunitaire antivirale. Ils inhibent la réplication du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV in vitro, particulièrement l'INF- $\gamma$ , en synergie avec d'autres traitements comme le lopinavir/ritonavir. Si des essais sont en cours dans la COVID-19, il convient de rappeler que la maladie semble être largement tributaire d'une réaction immune dérégulée et on pourrait imaginer que, administrés tardivement, les INF se révèlent délétères [118,119]. Néanmoins, la réplication virale semble plus intense et prolongée dans les cas d'infection sévère [120] et une étude portant sur 50 patients a mis en évidence une altération de la réponse INF-I chez les patients les plus sévères [120].

#### 8.1.3. Traitement anticoagulant:

Les mécanismes physiopathologiques qui concourent à la survenue d'événements thrombo-emboliques chez les patients atteints de COVID-19 sont d'origine multifactorielle et ne sont, à ce jour, pas entièrement élucidés. Outre les facteurs de risque « classiques » de MTEV (âge, immobilisation, état infectieux, décompensation respiratoire), le syndrome inflammatoire, l'hypoxie et l'activation des cellules endothéliales secondaire à l'infection virale engendrent une activation majeure de la coagulation et un déséquilibre de la balance hémostatique qui conduit à un état pro-thrombotique (COVID-19-associated coagulopathy).

Plusieurs recommandations existent sur la prise en charge du risque thrombotique au cours de l'infection à SARS-CoV-2 [121]. Toutes s'accordent à recommander une thromboprophylaxie à base d'héparine pour les patients hospitalisés. Il existe un débat sur la dose préventive d'héparine à apporter, avec certaines équipes prescrivant des doses intermédiaires pour prévenir les événements thrombotiques [122].



**Figure 13 : Variabilité du risque thrombo-embolique**

Ce débat est d'autant plus alimenté qu'il a été démontré que l'infection à SARS-CoV-1 était inhibé in vitro à 50 % par l'ajout d'héparine en culture cellulaire [123].

Les seules données disponibles proviennent d'une étude observationnelle et rétrospective qui comparait 99 patients traités par héparine (bas poids moléculaire ou non fractionnée) à 350 patients non traités par héparine [124].

Bien qu'elle ne démontre pas une association de l'héparinothérapie à une réduction de la mortalité à 28 jours, cette étude retrouvait une association significative de ce traitement à une moindre mortalité dans le sous-groupe de patients présentant un score de coagulation induite par le sepsis (SIC) supérieur à 4 (40,0 % vs. 64,2 %,  $p = 0,029$ ) [125]. On retrouvait cette même association dans le sous-groupe de patients présentant un taux de D-dimères supérieur à 6 fois la normale (32,8 % vs. 52,4 %,  $p = 0,017$ ).

Plusieurs cibles thérapeutiques sont débattues avec des logiques contradictoires, notamment celle de l'inhibition de la fibrinolyse avec un essai sur la place de l'acide tranexamique pour inhiber la conversion du plasminogène, alors qu'il existe une série de cas de trois patients en SDRA sévère qui ont été traités par activateurs du plasminogène avec une amélioration transitoire de leurs paramètres ventilatoires [126]. Les autres pistes de traitement pourraient être la supplémentation en anti-thrombine ou l'utilisation de thrombomoduline.

La place des traitements antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidrogel) est d'autant plus importante. Selon la SMAR (société marocaine d'anesthésie et de réanimation) il est recommandé de prescrire l'acide acétylsalicylique pour les patients suspects ou confirmés COVID-19, chez les patients ayant l'un des critères suivants :

- Âge  $\geq$  65 ans,
- Facteurs de risque cardiovasculaire : HTA, diabète, coronaropathie, insuffisance cardiaque,
- insuffisance rénale, obésité,
- Antécédents thromboemboliques,
- Patients suspects ou confirmés COVID-19 requérant une oxygénothérapie,
- Syndrome inflammatoire biologique (CRP, LDH, Ferritine...),
- TDM thoracique en faveur d'une pneumopathie liée à la COVID-19, avec une atteinte
- parenchymateuse  $\geq$  10 %,
- Femme enceinte en 2ème ou 3ème trimestre.
- Posologie recommandée : 100 mg/24 h par voie orale ou IV (si troubles de conscience), pendant 10 à 14 jours ;

#### 8.1.4. Place de la Corticothérapie

L'utilisation de glucocorticoïdes chez les patients atteints du SARS-CoV-2 l'infection, en particulier chez les personnes atteintes d'une maladie grave, était un point de controverse majeure. La justification de leur utilisation est de réduire l'inflammation pulmonaire comme on le voit dans le SDRA. Cependant, cela vient avec effets indésirables tels que l'inhibition de la réponse immunitaire et donc augmenter le risque d'infections secondaires et retarder clairance virale [127].

Une revue Cochran publiée en juillet 2019 qui comprenait 48 Essais cliniques randomisés ont trouvé des preuves insuffisantes pour déterminer si les corticostéroïdes ont été efficaces pour réduire la mortalité et la durée de la ventilation mécanique chez les patients atteints de SDRA [128].

Une étude récente randomisée, l'essai RECOVERY, a inclus 2104 patients atteints de COVID-19 au Royaume-Uni. Durant cet essai, on a attribué au hasard 6 mg de dexaméthasone par jour pendant 10 jours maximum par rapport à une thérapie standard seule. Les résultats préliminaires de cet essai montraient que l'utilisation de la dexaméthasone réduisait la mortalité chez les personnes atteintes d'une maladie grave (c.-à-d. ventilation mécanique invasive ou apport d'oxygène) mais pas parmi les patients atteints d'une maladie bénigne (c.-à-d. ceux qui n'ont pas reçu toute assistance respiratoire) [129].

Avant cet essai, de nombreuses directives de traitement indiquaient que les corticostéroïdes n'étaient pas recommandés ou contre indiqué chez les patients COVID-19. L'OMS a accueilli favorablement les résultats de l'essai RECOVERY et mettant à jour leurs directives concernant la façon et le moment où la dexaméthasone doit être utilisé chez les patients atteints de COVID-19 [130].

Selon la SMAR (la société marocaine d'anesthésie et de réanimation), La corticothérapie doit être prescrite chez tout patient COVID (sans limite d'âge) hospitalisé et requérant une oxygénothérapie (quel que soit le débit), y compris ceux sous assistance respiratoire (VNI ou ventilation mécanique) ;

- La molécule recommandée en première intention est la Dexaméthasone ;
- La dose recommandée : 6 mg/j par voie intraveineuse (IV) ou par voie orale (même biodisponibilité, en l'absence de trouble de conscience), pendant 7 à 10 jours ;– En cas d'indisponibilité de la Dexaméthasone, la Méthylprednisolone peut être prescrite à la dose de 40 mg/12 h par voie IV ou Prédnisolone 40 mg/j par voie orale (en dehors des troubles de conscience) pendant 5 à 7 jours.
  - En cas d'indisponibilité de la Dexaméthasone, l'Hydrocortisone peut être prescrite à la dose de 50 mg/6h (150 mg/24h) par voie IV ou orale (en dehors des troubles de conscience) pendant 7 jours ;
  - Il est à rappeler que la surveillance de la glycémie pour les patients sous corticothérapie est obligatoire

#### 8.1.5. Vitamininothérapie:

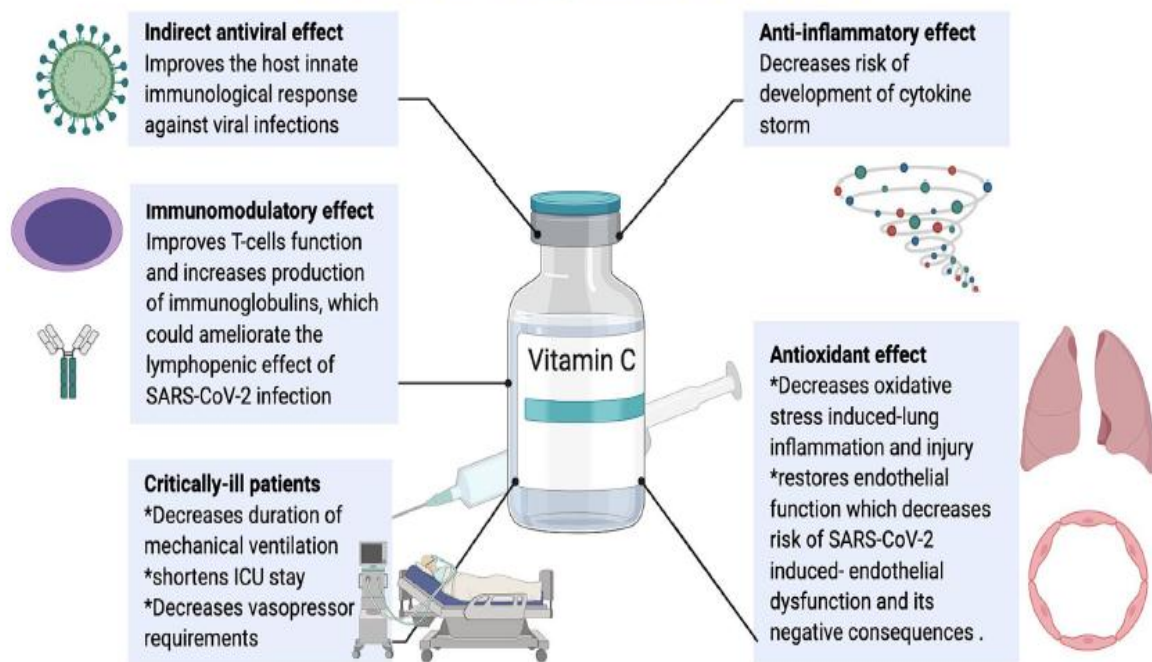
##### a. Vitamine C

La vitamine C, également connue sous le nom d'acide ascorbique, a des propriétés antioxydant et joue un rôle important dans la réduction de la réponse inflammatoire.

Des études ont montré que l'acide ascorbique régule à la baisse la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces concepts ont suscité un intérêt pour l'utilisation de l'ascorbique acide dans la gestion des conditions inflammatoires. (Fig. 13)



### The possible beneficial effects of vitamin C in management of COVID-19



**Figure 14 : Les bénéfices de la vitamine C dans la gestion du Covid-19**

Étant donné que, les niveaux de vitamine C dans le sérum et les leucocytes sont appauvris pendant la phase aiguë de l'infection en raison de l'augmentation des demandes métaboliques. Un supplément de vitamine C à haute dose aide à normaliser les niveaux de vitamine C du sérum et des leucocytes.

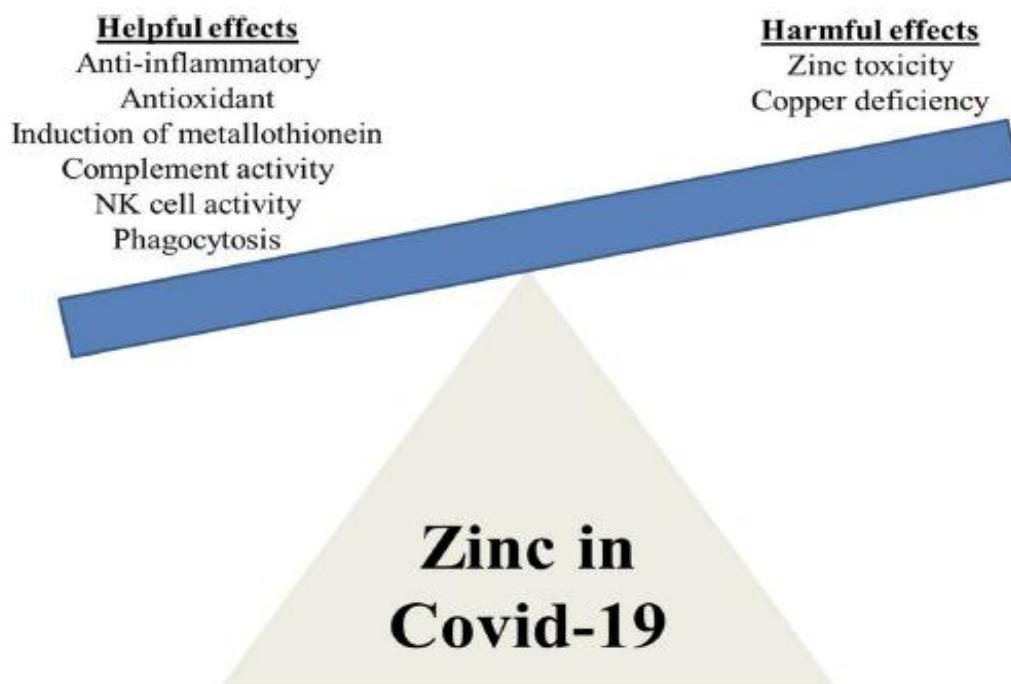
Comme la vitamine C possède de multiples caractéristiques pharmacologiques, des effets antiviraux, anti-oxydants, anti-inflammatoires et immunomodulateurs, il s'agirait d'une option thérapeutique potentielle dans la gestion du COVID-19.

L'utilisation de doses élevées de vitamine C intraveineuse pour la gestion du COVID-19 en Chine et aux États-Unis a donné des résultats prometteurs. Aucun effet indésirable n'a été signalé lors de l'utilisation à court terme d'une dose élevée de vitamine C [131].

**b. Zinc:**

Le Zinc est connu pour ses effets antioxydants, anti-inflammatoires, immunomodulateurs et son activité antivirale, cette dernière peut être médiée par sa capacité à inhiber les virus à ARN [132], protégeant ainsi cellules et tissus d'une infection virale, de dommages oxydatifs ou encore d'un dysfonctionnement. (Fig. 14)

Il a été démontré qu'une concentration accrue de zinc à l'intérieur de la cellule peut effectivement nuire à la réplication d'un certain nombre de virus à ARN comme la grippe et les poliovirus [132]. Comme une étude a montré que le zinc dans la combinaison avec des ionophores de zinc comme la pyrithione a inhibé la réplication du SRAS-CoV dans des cultures cellulaires [133].



**Figure 15 : Ratio bénéfique / risque de la supplémentation en zinc dans le traitement du Covid19**

Sur la base des connaissances actuelles sur les bénéfices et les effets nocifs du Zn (Fig.15 ), il peut être conclu en toute sécurité que le rapport bénéfice-risque est en faveur de la supplémentation en Zinc dans la prophylaxie et le traitement du COVID-19.

### c. Vitamine D

Le rôle de la supplémentation en vitamine D dans la prévention et le traitement de l'infection respiratoire au SARS-CoV-2 est toujours imparfaitement connu.

Le justification de l'utilisation de la vitamine D repose en grande partie sur les effets immunomodulateurs qui pourraient potentiellement protéger contre l'infection au COVID-19 ou encore diminuer la gravité de la maladie[64].

#### 8.1.6. Traitement symptomatique :

- Prise en charge d'une hyperthermie par du paracétamol à 15mg/kg/6h
- Réhydratation

Une synthèse des données de pharmacovigilance a mis en évidence que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient aggraver les atteintes infectieuses et provoquer des complications graves, notamment dans le cadre d'infections respiratoires [134]. Rien n'est démontré pour le Sars-CoV-2, mais le principe de précaution s'applique : les AINS doivent être évités (en dehors de ceux utilisés dans le traitement d'une maladie chronique dont il convient de rediscuter le rapport bénéfice-risque).

#### 8.1.7. Antibiothérapie :

L'antibiothérapie n'est pas nécessaire pour un cas de Covid-19 simple sans critère de gravité ou de co-infections bactériennes étant rares

Elle ne sera envisagée qu'en présence d'une pneumopathie nécessitant une prise en charge en raison d'une comorbidité ou d'un facteur de gravité.

## 8.2. Oxygénothérapie et assistance respiratoire

### 8.2.1. Particularité de la pneumonie de la COVID19 :

La pneumonie de la COVID-19 revêt plusieurs aspects cliniques dont la forme la plus grave est l'insuffisance respiratoire aigüe survenant approximativement après une semaine d'évolution et qui peut être sévère remplissant les critères de SDRA (Critères de Berlin) [135,136].

On distingue deux types d'atteintes pulmonaires par infection à SARS-CoV-2 selon les variations de l'élastance et de la compliance pulmonaire :

Phénotype « L » pour « Low », caractérisé par une « Low élastance » ou basse élastance avec une compliance presque préservée ce qui le diffère d'un SDRA classique, associée à un bas rapport ventilation/perfusion pouvant être corrigé rapidement par une simple oxygénation, dans ce phénotype on observe également un bas poids pulmonaire avec infiltration interstitielle et scissurale sans atteinte parenchymateuse ou condensation alvéolaire et finalement on remarque l'existence d'un faible potentiel de recrutement vu que le poumon est déjà bien aéré, ce qui rend les manoeuvres de recrutements ou l'augmentation de niveau de PEEP peu influençant sur l'état respiratoire du patient .

Phénotype « H » pour « High », qui se rapproche du SDRA classique. Caractérisé par une élastance élevée associée à une compliance basse par inondation du parenchyme pulmonaire par l'œdème, on observe également un shunt intra pulmonaire élevé caractérisé par des zones perfusées et mal aérées suite à une inondation alvéolaire. L'accumulation des liquides dans les espaces alvéolaires va donc faire augmenter le poids du poumon exactement comme dans le SDRA classique et finalement, vu que le poumon est mal aéré, les manoeuvres de recrutement ou l'augmentation du niveau de PEEP amélioreront l'état respiratoire du patient, d'où le concept de d'un haut potentiel de recrutement alvéolaire [137].

**Tableau 3 : Critère de Berlin du syndrome de détresse respiratoire**

	<b>SDRA conventionnel</b>	<b>Atteinte pulmonaire du COVID-19</b>
<b>Critères de Berlin pour le SDRA</b>		
<b>Délai de survenue de l'insuffisance respiratoire</b> : dans les 7 jours suivant le facteur déclenchant	✓	<i>Variable</i>
<b>Imagerie thoracique</b> : opacité bilatérales à l'imagerie thoracique (radio de thorax ou CT-scan) non totalement expliquées pas des épanchements pleuraux, des atélectasies ou des nodules	✓	✓
<b>Origine de l'œdème</b> : détresse respiratoire non totalement expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge volémique	✓	✓
<b>Hypoxémie</b> (avec PEP $\geq$ 5 cmH <sub>2</sub> O*) SDRA léger si PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> > 200 mmHg et $\leq$ 300 mmHg SDRA modéré si PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> > 100 mmHg et $\leq$ 200 mmHg SDRA sévère si PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> $\leq$ 100 mmHg	✓	✓
<b>Autre caractéristique du SDRA</b>		
<b>Compliance abaissée</b>	✓	Non pour le phénotype «Low» Oui pour le phénotype «High»

Le tableau indique également les autres caractéristiques du SDRA

PEP : pressions expiratoires positives ; délivré en invasif ou non invasif

### 8.2.2. Les moyens ventilatoires :

#### a. Oxygénothérapie

L'apport d'oxygène pour une pneumonie dyspnéisante à SARS-CoV-2 est la première approche thérapeutique à réaliser et il est indiqué pour une saturation pulsée en oxygène inférieure à 92 % sans dépasser 96% [138]. Cet apport peut être instauré par plusieurs types d'interfaces selon les degrés de besoin en pourcentage de fraction inspiratoire allant de lunette à oxygène, masque faciale simple jusqu'au masque à haute concentration. On a constaté que les patients de phénotype « L » répondent particulièrement bien à cette approche de traitement respiratoire vue qu'ils ont un bas rapport ventilation /perfusion mais en revanche ils ont un bas shunt intra pulmonaire [138,139]. Théoriquement, l'oxygénothérapie nasale humidifiée à haut débit, qui permet d'avoir une FiO<sub>2</sub> à 100 % avec une baisse du travail respiratoire, est une option thérapeutique pour ce type de situation, mais le risque d'aérosolisation du virus qui pourrait exposer le personnel soignant a limité son utilisation et aussi elle ne pourra pas empêcher le recours à l'intubation [140,141].

#### b. Ventilation non invasive :

L'apport d'oxygène avec, au besoin, une FiO<sub>2</sub> élevée est la première ligne de traitement du patient présentant une hypoxémie sur pneumonie à SARS-Cov-2. Les patients de type « L » avec des rapports ventilation/perfusion abaissés mais peu de shunt intrapulmonaire répondent classiquement à l'administration d'oxygène, au moins initialement. En fonction de la FiO<sub>2</sub> nécessaire, l'oxygène peut être administré au moyen de lunettes nasales, de masques simples ou de masques à haute concentration. L'oxygénothérapie nasale humidifiée à haut débit (OHND) pourrait en théorie constituer une option thérapeutique puisqu'elle permet d'administrer de l'oxygène pur (100 % de FiO<sub>2</sub>) [138] et de diminuer le travail respiratoire [141]

Toutefois, il existe un risque d'aérosolisation du virus qui pourrait exposer davantage le personnel soignant. De plus, son bénéfice en cas d'insuffisance respiratoire hypoxémique n'est pas définitivement démontré [138] et il existe un risque, en cas d'hypoxémie sévère, de différer une intubation inéluctable avec des effets potentiellement négatifs en termes de mortalité[142].

La Ventilation non invasive (VNI) est donc indiquée en première intention en cas d'hypercapnie avec ou sans acidémie ( $\text{PaCO}_2 \geq 50$  mmHg), avec un réglage initial de la VNI (Oro-nasale ou casque) : mode AI (aide inspiratoire), e-PAP à 4 - 5 cmH<sub>2</sub>O, i-PAP à 8 - 10 cmH<sub>2</sub>O (à augmenter par 2 cmH<sub>2</sub>O toutes les 5 min en fonction du VT atteint), FiO<sub>2</sub> nécessaire pour avoir une saturation entre 92 - 96%, pente longue, Trigger inspiratoire minimal, et Trigger expiratoire à 40 - 70 %,

Objectifs sous VNI : i-PAP à 10 - 18 cmH<sub>2</sub>O, e-PAP à 5 - 7 cmH<sub>2</sub>O, VT à 6 - 8 ml/kg et diminution de la fréquence respiratoire dans les 3 à 6 heures. Il faut toujours prendre en considération la coopération et la tolérance du patient.

### c. Ventilation invasive :

La décision d'intubation devrait être prise après évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient, des considérations éthiques et de la meilleure utilisation des ressources disponibles.

Selon les experts, l'intubation avec mise sous ventilation mécanique pourra être envisagée si:

- Progression rapide de la détresse respiratoire avec signes de lutte,
- Absence d'amélioration sous OHD avec un débit > 50 l/min et une FiO<sub>2</sub> > 60 %,
- Aggravation de l'hypercapnie ou épuisement sous VNI,
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  ou  $\text{SpO}_2/\text{PaO}_2 < 200$ ,
- Instabilité hémodynamique et/ou troubles de conscience,
- Installation de défaillance multiviscérale.

#### d. Place du décubitus ventral (DV)

Quel que soit le phénotype clinique, le DV doit être envisagé en cas d'hypoxémie sévère avec un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100-150$  mmHg. S'il est inférieur à 150 mmHg chez les patients de type H ou s'il est inférieur à 100 mm Hg chez les patients de type L. Il faut préconiser des séances prolongées  $\geq 16$  heures consécutives. Le DV permet ainsi la redistribution de la ventilation vers les zones dorsales et l'amélioration de l'oxygénation en améliorant les rapports ventilation/perfusion ou en permettant le recrutement des zones condensées chez les patients de type H. Deux, voire trois épisodes de DV sont en général nécessaires avant que l'on observe une amélioration persistante de l'hypoxémie. Le nombre requis peut parfois être nettement plus élevé [135, 137,143]

#### e. Place de l'ECMO

L'ECMO est envisagée en cas de SDRA sévère avec  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60$  mm Hg plus de 6 heures, ou un rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$  mm Hg pendant plus de 3h ou  $\text{pH} < 7,2$  associée à une  $\text{PaCO}_2 > 80$  mm Hg pendant plus de 6h. Cette approche est indiquée pour des patients de moins de 70 ans et/ou lorsque la ventilation mécanique devient dangereuse par augmentation de la pression Plateau et ceci Malgré l'optimisation de la prise en charge (PEP élevée, curarisation et DV). Les Contre-indications à l'ECMO dans le contexte actuel [138] sont l'âge  $> 70$  ans, avec présence de comorbidités sévères (BPCO avec oxygénothérapie à domicile, Cirrhose évoluée Child B /C, insuffisance cardiaque évoluée...), un terrain d'immunodépression sévère (Cancer hématologique, VIH non contrôlé, cancer solide en cours de traitement), et l'arrêt cardiorespiratoire[135,64].



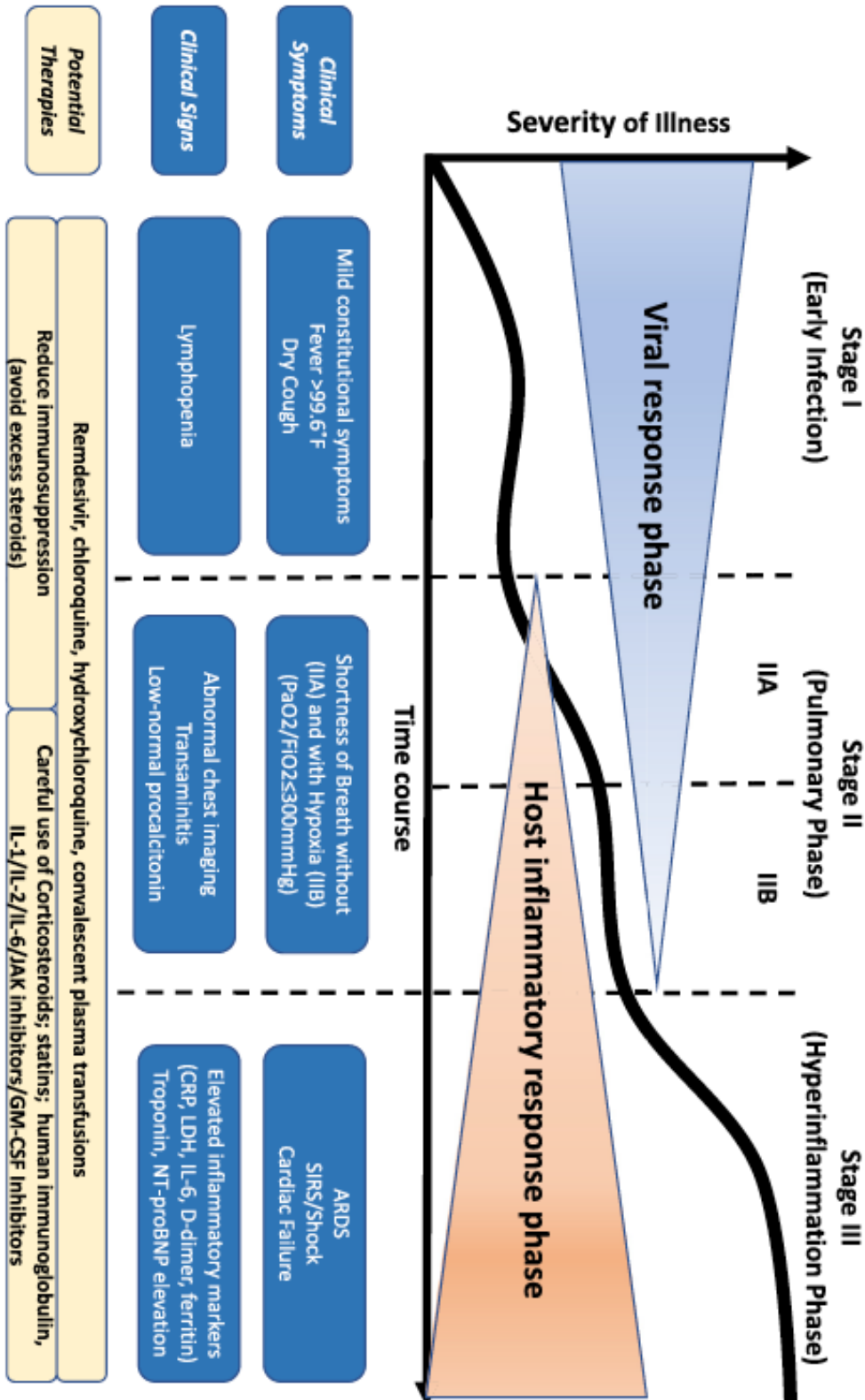


Figure 16 : Classification des stades du Covid-19 et les potentiels stratégies thérapeutiques

# **PARTICULARITÉS DE L'INFECTION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE**

## **CANCER**

Avec plus de 18,0 millions de nouveaux cas chaque année dans le monde, le cancer peut toucher une portion importante de la population. Les patients atteints de cancer semblent plus susceptibles aux infections [144,145].

En effet, les patients atteints de cancer sont connus pour être plus fragiles vis-à-vis des infections virales grippales, il est estimé que le risque d'être hospitalisé est 4 fois supérieur, et que le risque de décéder est 10 fois supérieur par rapport au reste de la population [146].

Ce terrain résulterait à la fois de l'immunodépression induite par la maladie onco-hématologique, de son traitement (chimiothérapies, biothérapies, traitements immunosuppresseurs) ou encore des comorbidités associés (que ce soit l'âge généralement avancé ou de l'exposition à des facteurs de risque de cancer, tels que le tabagisme ou l'obésité, ...)[147].

### **1. Particularités des infections chez les patients atteints de cancer :**

#### **1.1. Rôle de la néoplasie sous-jacente :**

La survenue, la présentation clinique et le pronostic des infections sont dépendants du type d'immunodépression lié la néoplasie.

D'une part, les tumeurs solides sont souvent responsables de complications mécaniques par obstruction tumorale, bronchique ou digestive, ou par perforation, augmentant le risque de complications infectieuses par rapport aux patients indemnes de cancers. D'ailleurs, le premier site d'infection chez les patients porteurs de cancers pulmonaires est les voies respiratoires. La littérature rapporte, chez les

patients porteurs d'une néoplasie bronchique, une fréquence de colonisation bronchique variant de 40 à 80 % et une fréquence des complications infectieuses pulmonaires variant de 35 à 70 % [148].

D'autre part, dans les différentes hémopathies malignes, les déficits immunitaires sont souvent intriqués et complexes. Shématiquement, les déficits de l'immunité humorale sont liés à une atteinte des immunoglobulines, au cours d'hémopathies touchant les lymphocytes B (leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström) ou les plasmocytes (myélome). Les leucémies aiguës réalisent préférentiellement une atteinte de la fonction phagocytaire macrophagique et des polynucléaires. Enfin, une immunodépression de type cellulaire prédominant s'observe au cours des lymphomes (hodgkiniens ou non) ou des leucémies lymphoïdes chroniques.

La situation immunologique est, de plus, profondément modifiée par l'influence des thérapeutiques.

## **1.2. Les traitements anti-cancéreux :**

- La chimiothérapie anticancéreuse, de façon très générale, prédispose aux infections par diminution de la bactéricidie, de la phagocytose et du chimiotactisme des polynucléaires.
- La neutropénie induite par la chimiothérapie favorise les infections, le risque est corrélé à la durée et à la profondeur de la neutropénie : < 500 mm<sup>-3</sup>, risque multiplié par 2,5 ; < 100 mm<sup>-3</sup>, risque multiplié par 10.
- Chez le neutropénique, toute fièvre est infectieuse jusqu'à preuve du contraire, et doit être traitée comme telle : déroger à ce principe sacré conduirait à un surcroît de mortalité injustifiable.

- Les corticoïdes sont à l'origine d'une atteinte de la fonction phagocytaire, qui constitue la première ligne de défense antifongique, et d'une immunodépression cellulaire.
- La radiothérapie favorise une immunodépression locale. L'irradiation corporelle totale, souvent associée au conditionnement précédant l'allogreffe, favorise la neutropénie.
- La splénectomie, anatomique ou fonctionnelle (p. ex. après irradiation), est responsable d'une immunodépression humorale. Elle favorise les infections à germes encapsulés
- (Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae, Méningocoque), à salmonelles, à colibacilles..
- L'immunothérapie par interleukine-2 est associée à des infections à Staphylococcus aureus chez des patients porteurs de cathéter veineux central, traités pour cancer du rein ou mélanome malin.
- La ciclosporine, l'azathioprine ou le sérum antilymphocytaire exposent à une immunodépression de type cellulaire. Parmi les analogues des purines, la fludarabine, indiquée en deuxième intention dans les syndromes lymphoprolifératifs de bas grade, induit une déplétion lymphocytaire CD4 et CD8 profonde durant plusieurs mois. Les risques d'infection fongique, virale, de mycobactériose, de pneumocystose ou de listériose sont au premier plan, en particulier en cas de stade avancé de la maladie ou de corticothérapie associée.
- Enfin, certains anticorps monoclonaux sont de plus en plus utilisés : les anti-CD20, utilisés dans les lymphomes folliculaires, créent une déplétion lymphocytaire B pendant
- environ 3 mois, sans risque infectieux notable cependant. Les anti-CD52, proposés dans les LMNH ou les LLC, induisent une lymphopénie profonde et prolongée et un risque accru de pneumocystose, d'infection à HSV ou CMV.

### Durée de l'immunodépression

- Une immunodépression post-chimiothérapie ou post-corticoïde au long cours persiste pendant environ 3 mois. (accord d'experts)
- L'arrêt ou l'allègement de traitement pour limiter les infections graves n'ont que peu d'intérêt. (avis d'experts).

### **1.3. Les comorbidités**

Certains facteurs prédisposant au cancer, comme le tabagisme, augmenteraient le risque d'infection chez les patients atteints de cancer.

Mais aussi, le terrain de ces patients, âge avancés, tares associées notamment les maladies cardio-vasculaires, le diabète, ou encore l'obésité sont des facteurs de mauvais pronostic lors de la prise en charge de ces patients.

## **2. Particularité de l'infection respiratoire au SARS-CoV-2 chez les patients atteints de cancer :**

Tous les facteurs cité ci-dessus prédisposeraient à un risque élevé de contracter des maladies infectieuses, notamment le SARS-CoV-2 [149], avec un pronostic plus sombre que le reste de la population [150].

Sur la base de l'expérience chinoise [151,152], Liang et coll. rapporte que le taux d'infection au COVID-19 semblait plus important chez des patients atteints de cancer que dans la population globale (1 % Vs 0,29%). Spécifiquement, parmi les patients infectés, le risque de faire des complications respiratoires sévères imposant une prise en charge en réanimation était plus élevée chez les patients atteints de cancers que chez des patients non atteints de cancers (39 % vs 8 %). Sur le plan pronostic, un antécédent de chimiothérapie ou de chirurgie dans les mois qui précèdent l'infection était un facteur important de développer des complications

respiratoires sévères. De même, les patients atteints de cancer présentaient une vitesse de détérioration respiratoire plus rapide de 13 versus 43 jours (HR = 3,56, IC 95 % [1,65-7,69]).

Enfin, les données de la littérature suggèrent que l'infection à Coronavirus est grave chez les sujets atteints de cancer avec un risque de forme grave 5 fois plus élevé que celui de la population sans cancer et un risque de décès multiplié par 8. De plus, le risque d'infection serait 3 fois plus important en cas de cancer [153,150]. Ces chiffres estimés représentent probablement la borne haute des estimations.

## ORGANISATION DES STRUCTURES DE SOINS EN ONCOLOGIE

Le Maroc, comme l'ensemble des pays, s'adapte en temps réel à la pandémie du virus Sars-CoV-2. Malgré la pénurie prévue de ressources en soins de santé, ainsi que l'augmentation du risque de contamination par le Covid en cette période, des décisions difficiles sur la façon et le moment de traiter le cancer sont devenues une nécessité, tout en ayant l'objectif primordial d'offrir un traitement contre le cancer de la manière la plus sûre [154].

Sur la base de l'expérience chinoise [151], les sociétés savantes marocaine en cancérologie médicale et en chirurgie oncologique ont émis des recommandations pragmatiques de prise en charge.

Ces recommandations ont eu pour but de protéger les patients atteints de cancer et, harmoniser les pratiques oncologiques entre les établissements et se basent sur trois axes

- **prévention de la contamination ;**  
**hiérarchisation des soins ;**  
**organisation de la prise charge des patients par les différents centres et services d'oncologie (Radiothérapie, oncologie médicale). [154-156]**

## **1. Prévention de la contamination :**

Au Maroc, la cancérologie est organisée en centres anti-cancéreux isolés, aussi bien publics que privés, des services au sein des hôpitaux et des cabinets privés. Chacun essaie d'adapter la lutte selon les moyens dont il dispose, en but d'éviter impérativement le contact de patients infectés par la COVID-19 avec des patients atteints de cancer.

Une vigilance drastique devrait avoir lieu au moins à deux points de contrôle :

### **A- A l'entrée du centre, service ou cabinet**

Un triage par la prise de température, la recherche des symptômes respiratoires ou ORL (anosmie, agueusie) et digestifs est obligatoire aussi bien pour les patients que le personnel soignant et administratif.

Si présence de l'un des signes la personne concernée devrait contracter un circuit pour les sujets suspects.

En l'absence de signes : la conduite est différente :

- Pour les malades : ne pas admettre les accompagnants, port de masque obligatoire, utilisation de gel hydro-alcoolique et garder la distance suffisante au moins 1 mètre.
- Pour le personnel : masque, casque ou visière, casaque, callot, gants et garder la distance suffisante au moins 1 mètre.

### **B- En Hôpital de Jour ou hospitalisation continue**

- Tout le personnel (médical, paramédical, administratif) doit mettre un masque (à changer chaque 4 heures), un casque de protection, casaque, gants, et gel et lavage fréquent des mains, désinfections régulières de tous les points d'appuis ou tactiles (poignets, ascenseurs, claviers, souris...).



- Reprise de la température avec interrogatoire des patients une fois admis pour un traitement, à la recherche des symptômes de l'infection virale.
- En cas d'hospitalisation (à éviter tant que possible), la recherche des symptômes de l'infection doit être faite chaque jour [154].

## **2. Hiérarchisation des soins :**

Dans une situation exceptionnelle qui impliquerait une mise sous tension importante des services d'oncologie et de radiothérapie liée à l'épidémie, il est proposé une hiérarchisation des prises en charge des patients atteints de cancer.

Cette hiérarchisation devra intégrer la nature de la stratégie thérapeutique (curative versus palliative), l'âge des patients, l'espérance de vie probable, et le caractère récent ou non du diagnostic [157].

### **2.1. Organisation des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)**

La RCP a pour rôle d'analyser le rapport bénéfice/risque dans la poursuite de certains traitements en cours ou à démarrer, ainsi que le lieu et le temps de leur réalisation

Dans la mesure du possible, il faudrait maintenir la tenue des RCP avec un triple objectif :

- ne pas retarder la prise en charge des patients qui en ont besoin ;
- ne pas mobiliser inutilement les médecins non absolument nécessaires à la discussion ;
- ne pas favoriser la transmission du virus entre les médecins de la RCP.
- Il est vivement conseillé de privilégier la mise en place de réunions dématérialisées, en s'appuyant sur la visioconférence, y compris si les médecins exercent dans le même établissement.

## **2.2. Diagnostic et bilan d'extension :**

Les patients ayant une preuve histologique nécessite un bilan d'extension. Devant cette situation sanitaire sans précédent, un bilan minimaliste est préconisé selon la situation clinique. Par exemple, dans le cancer broncho-pulmonaire, le bilan d'extension se limitera un PET SCAN ou à défaut un scanner TAP plus au moins une scintigraphie osseuse. Le scanner cérébral ou encore l'IRM cérébrale deviendraient optionnelle du fait des difficultés de stériliser les salles en cas de Covid. Le bilan biologique, sera réalisé en une seule fois, en demandant le plus utile possible afin de ne pas mobiliser le patients plusieurs fois.

## **3. Organisation de la prise en charge des patients par les différents centres et services en oncologie :**

Les sociétés savantes élaborées des recommandations pour l'organisation de l'activité oncologique par type de traitement, tout en évaluant le bénéfice/risque pour chaque patient.

Pour la chirurgie : limiter les temps d'hospitalisation, discuter préférentiellement l'indication de traitement néoadjuvant des patients éligibles permettant soit de retarder la chirurgie soit de l'éviter et déprogrammer les interventions non urgentes.

Pour la radiothérapie :

- radiothérapie curative : les ajustements éventuels seront décidés par le médecin référent ;
- radiothérapie antalgique : renforcement maximum du traitement antalgique et ajustements éventuels à discrétion du médecin référent (hypofractionnement notamment).

Pour la chimiothérapie : privilégier la chimiothérapie à visée curative (pré ou post opératoire) et éviter les protocoles hebdomadaires.

Réduire tant que possible l'usage des corticoïdes à visée antihémétique et les anti-inflammatoires à visée antalgique.

#### **4. L'organisation de l'activité de l'onco-hématologie au cours de la pandémie COVID-19 :**

Les patients suivis pour une hémopathie représentent une population particulièrement fragile, du fait de l'immunodépression secondaire à leur affection hématologique, et/ou de certaines thérapeutiques indiquées [158].

L'objectif principal est de maintenir une stratégie thérapeutique adaptée et optimale sans retentissement majeur sur le pronostic, tout en protégeant les patients et le personnel soignant d'une surexposition au COVID-19.

Des priorisations ont été proposées par les sociétés savantes internationales et nationales pour la prise en charge des patients d'hématologie dans le contexte de la propagation de l'épidémie COVID-19.

Les hémopathies malignes aiguës comme les leucémies aiguës, la mise en route d'une prise en charge urgente après avoir éliminé une éventuelle infection par le SARS-COV 2 restera une priorité.

- Les traitements d'induction vont être maintenus tout en discutant la possibilité de rajouter du G-CSF afin de raccourcir la durée de la neutropénie.
- Au cours des consolidations, une réduction des doses d'Aracytine pour les leucémies myéloïdes aiguës ou une éventuelle suppression de corticoïdes pour les leucémies aiguës lymphoïdes pourraient être discutées.
- Si un patient COVID-19 est admis, la chimiothérapie doit être arrêtée ou décalée jusqu'à résolution de l'infection tout en gardant le patient sous un traitement symptomatique.

- Le traitement par chimiothérapie curative des lymphomes non hodgkiniens (LNH) agressifs et du lymphome de Hodgkin (LH) doit être maintenu tout en évitant les protocoles intensifs ou les procédures d'intensification avec support des cellules souches autologues, utiliser le G-CSF pour raccourcir la durée de neutropénie, et supprimer les traitements de maintenance par Rituximab. La radiothérapie curative dans le LH devra être maintenue dans les stades localisés.

Concernant les hémopathies lymphoïdes indolentes, il s'agit plutôt de reporter l'initiation du traitement si c'est possible sinon en cas d'urgence thérapeutique, éviter au maximum les traitements induisant une lymphodéplétion et prioriser les traitements per os [157].

# ETUDE DE CAS PRATIQUE

# MATÉRIEL

# ET MÉTHODE

## **A-type d'étude :**

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive ayant porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologique, thérapeutique et évolutives sur une série de 21 patients suivis pour une pathologie néoplasique, tous atteints d'infection respiratoire au SARS-CoV-2 ayant été admis au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès durant la période de 07 mois étalée entre Avril 2020 et Octobre 2020, visant à évaluer l'impact de l'infection chez ce groupe de patients.

## **B- Critère d'inclusion :**

Nous avons inclus tout patient ayant :

- > 18 ans
- testé positif par RT-PCR au SARS-CoV-2
- Suivis pour un cancer solide
- Traité au service d'oncologie médical de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès
- ayant reçu un traitement anti-cancéreux durant les 6 mois précédents le cancer.

## **C-Critère d'exclusion :**

- Les patients suivis pour hémopathie maligne
- les patients ayant une RT-PCR négatif

## **D-Recueil des données :**

Les données épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies sur une fiche d'exploitation préétablie. (présentée ci-dessous)

Toutes les données ont été ensuite saisies et gérées à l'aide de Microsoft Office Excel.

**Sujet de thèse :** Infections respiratoires par le SARS-COV-2 chez les patients présentant une pathologie néoplasique : Expérience de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail à propos de 21 cas.

**Sur une période étalée sur 7 mois entre Avril 2020 et Octobre 2020**

## FICHE D'EXPLOITATION :

N de dossier :

### **I- Identité**

Nom :

Age :

Sexe : Homme  Femme

### **II- Comorbidité**

HTA Oui  Non

Maladie cardio-vasculaire Oui  Non

Diabète Oui  Non

Néphropathie Oui  Non

Hépatopathie Oui  Non

Obésité Oui  Non

Si oui, préciser IMC :

Autres :

Toxiques : Tabagisme   
alcoolisme   
autres :

### **III- Type de cancer :**

Localisation

Pulmonaire

Colon

Estomac

Prostate

Mammaire

Thyroïde

Hématologique

Autres :



Stade de cancerLocalisé Extension locorégionale métastatique Hémopathie maligne : Oui  Non 

si oui, à préciser

Traitement reçus :

à préciser :

Traitement en cours (dans les 6 mois avant l'infection) :Radiothérapie Oui  Non Chimiothérapie Oui  Non Chirurgie Oui  Non Thérapie ciblée Oui  Non Immunothérapie Oui  Non hormonothérapie Oui  Non **IV- Clinique****a. Symptomatologie**Fièvre Oui  Non Dyspnée Oui  Non Toux Oui  Non Fatigue Oui  Non Céphalées Oui  Non Myalgies Oui  Non Rhinorrhée Oui  Non Diarrhée Oui  Non Anosmie Oui  Non Agueusie Oui  Non Nausées / Vomissements : Oui  Non Douleur thoracique : Oui  Non Mal de gorge Oui  Non Détrese respiratoire Oui  Non Insuffisance respiratoire sévère : Oui  Non **b. Examen physique :**Fréquence cardiaque Normale   
≥ 90   
≥ 100   
> 100 ou < 50 Fréquence respiratoire : 12- 20   
20-29   
≥30   
>30 ou <10 SpO2 à l'Air ambiant : ≥ 95 %   
90-95

< 90 

Signes de luttes : Absents   
 Léger (+)   
 Modéré (++)   
 Sévère (+++)

## V- Examens complémentaires

### A- Biologie :

#### 1/ Bilan diagnostique :

RT-PCR : Positive  Négative   
 Sérologie virale : préciser :

#### 2/ Bilan pré-thérapeutique et de retentissement :

##### - NFS :

Hb : Normale  Anémie  Polyglobulie   
 Plaquettes : Normale  Thrombopénie  Thrombocytose   
 GB : Normale  Leucopénie   
 HyperLeucocytose   
 Lymphocytes Normaux  < 400

##### - Hémostase

TP Normale  Diminué   
 D-dimère Normale  Élevée  Préciser  
 Fibrinogène Normale  élevée  Préciser

##### - Inflammation

CRP Normale  Élevé  préciser :

Fonction rénale : Conservée  altérée   
 Fonction hépatique : Normale  Altérée   
 Kaliémie : Normale  basse  Élevée   
 Natrémie : Normale  basse  Élevée   
 LDH : Normale  Élevée   
 Protidémie : Normale  Élevée   
 Albuminémie : Normale  Élevée   
 Procalcitonine : Normale  Élevée   
 Lactates :

### B- Radiologie :

#### - Pourcentage du poumon atteint :

Absent  Minimale (<10%)  Modéré (10-25%)

Étendu (25-50%)  Sévère (50-75%)  Critique (>75%)

- Anomalie en faveur d'autres affections :

### Classification CORADS : degré de suspicion d'une infection pulmonaire au COVID-19

CORADS 1 : Non

CORADS 2 : Faible

CORADS 3 : Indéterminée

CORADS 4 : Élevée

CORADS 5 : Très élevée

#### C- ECG :

QTc du patient : Normale  Oui  Non

Allongé  Oui  Non

QTc selon la formule :  $QTc = QTm / \sqrt{(60 / Fc)}$  ou  $QTc = QTm / \sqrt{RR}$ .

(la valeur normale : chez l'homme :  $QTc \leq 440ms$  Chez la femme :  $QTc \leq 450ms$ )

### VI- Traitements reçus :

**Antibiotiques :**  Oui  Non

Si oui lequel :  
préciser dose/jr :

**Antiviraux :**  Oui  Non

si oui lequel :  
préciser dose/ jr :

**Corticoïdes**  Oui  Non

Si oui préciser la dose/jr :

**Traitement anticoagulant**  Oui  Non

Si oui, préciser la dose/jr :

**Vitaminothérapie :**  Oui  Non

**Oxygénothérapie**  Oui  Non

Si oui, Débit  6l/min  6-10 l/min

Moyens : Lunettes

Masque haute concentration

OHD

**Ventilation non invasive :**  Oui  Non

Si oui, préciser la durée :

**Décubitus ventral**  Oui  Non

Si oui, préciser la durée :

**Ventilation invasive** Oui  Non

Si oui, préciser la durée :

**Hémofiltration continue** Oui  Non

**ECMO** Oui  Non

**Transfusion** Oui  Non

**VII- Durée d'hospitalisation**

0-15 jours

15-30 jours

>1 mois

durée :

**VIII- Évolution de l'infection :**

Amélioration sous traitement : Oui  Non

Insuffisance respiratoire sévère : Oui  Non

SDRA : Oui  Non

Sepsis : Oui  Non

Choc septique : Oui  Non

Accidents thromboemboliques : Oui  Non

Si oui, préciser :

Myocardite : Oui  Non

Troubles du rythme cardiaque : Oui  Non

Si oui, préciser :

Décès : Oui  Non

**IX- Traitement de la malignité sous-jacente :**

Retour au même projet thérapeutique Oui  Non

Changement de traitement Oui  Non

si oui préciser :

## **E- Recherche bibliographique :**

Pour traiter les différentes thématiques de ce travail nous avons identifié les études concernant le sujet grâce à l'exploration de la base de données électronique de Cochrane Library, Pubmed Medline, Embase ,Google scholar, Science direct, Henari, Tripdatabase, Reasearch gate, Pascale-Francis, Best Medical Practice.

Notre recherche a consisté également à réaliser une recherche des références citées dans les différents articles identifiés ayant pour but d'élargir notre étude bibliographique. Aucune restriction de langue n'a été imposée au cours des recherches.

## **F- Contraintes de l'étude**

Étaient représentées par :

- Le suivi des patients, notamment les patients hospitalisés dans un secteur Covid.
- Des difficultés ont été rencontrées lors de l'analyse des dossiers, notamment les dossiers incomplets, ainsi que l'insuffisance des données cliniques à l'admission aux urgences.

## **G- Considérations éthiques :**

Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

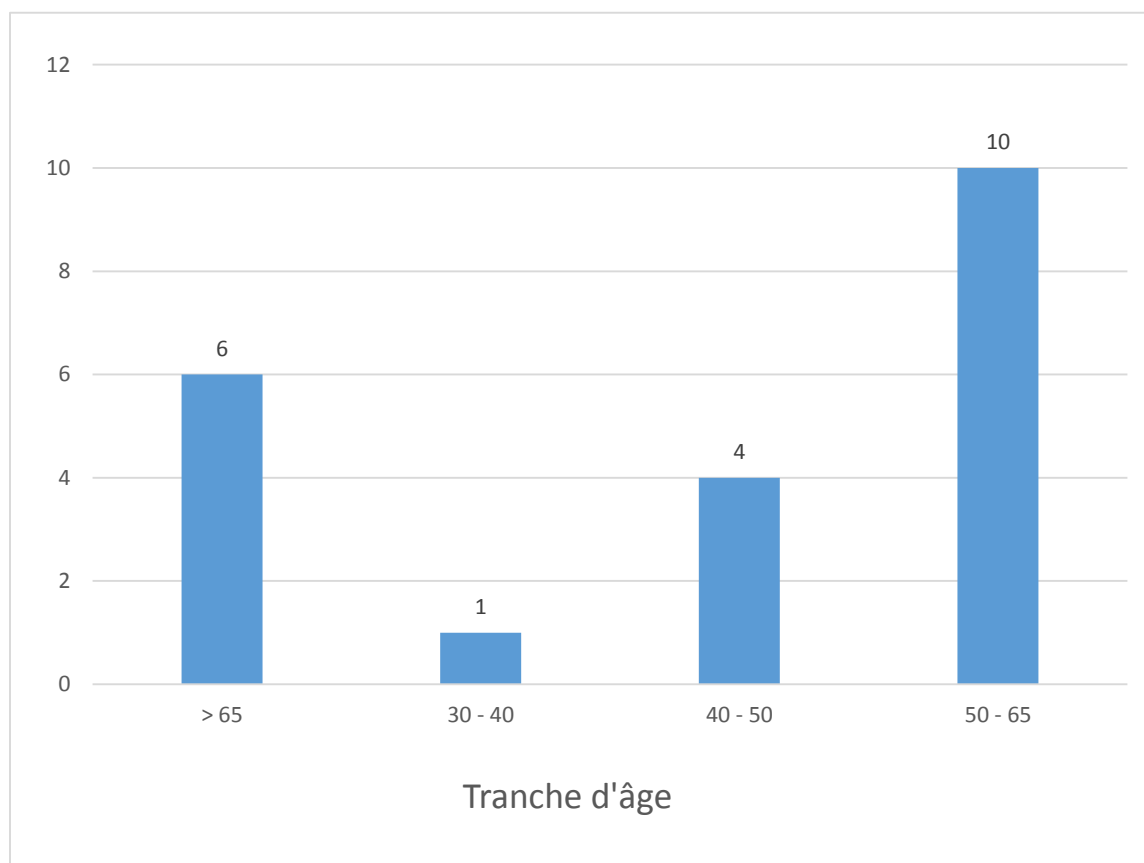
# RÉSULTATS

## 1. Caractéristiques épidémiologiques :

### 1.1. Âge :

L'âge médian de nos patients était de 56 ans, (les âges extrêmes étaient compris 36 – 72 ans).

La tranche d'âge supérieure à 60 ans représentait 66% de l'ensemble des cas recensés.

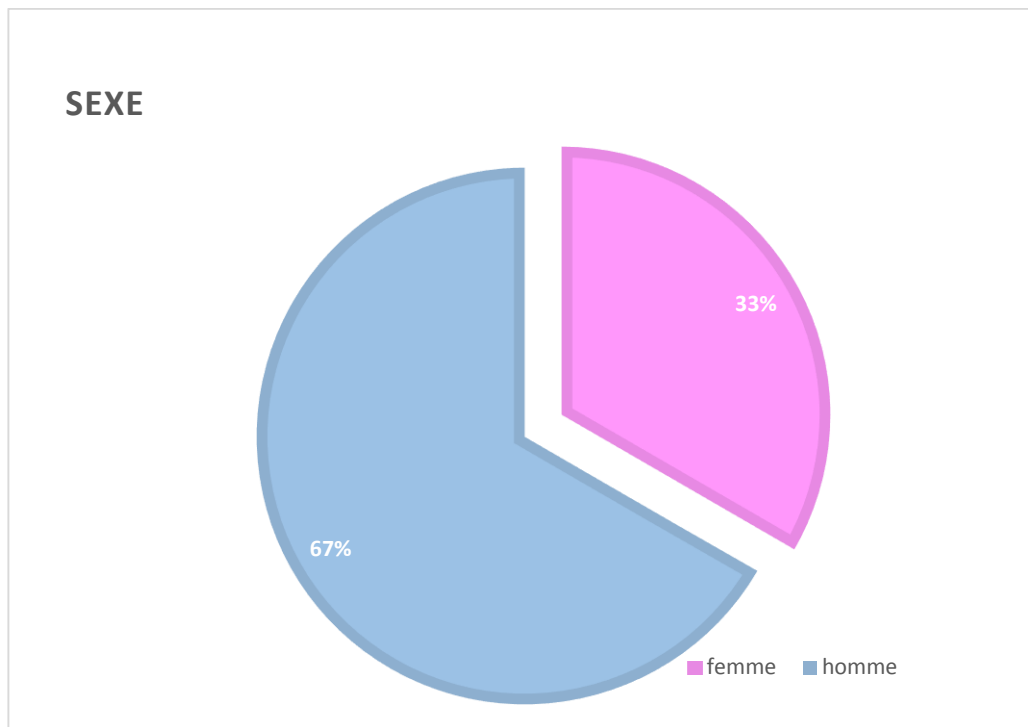


**Graphique 1 : Répartition en fonction de l'âge**

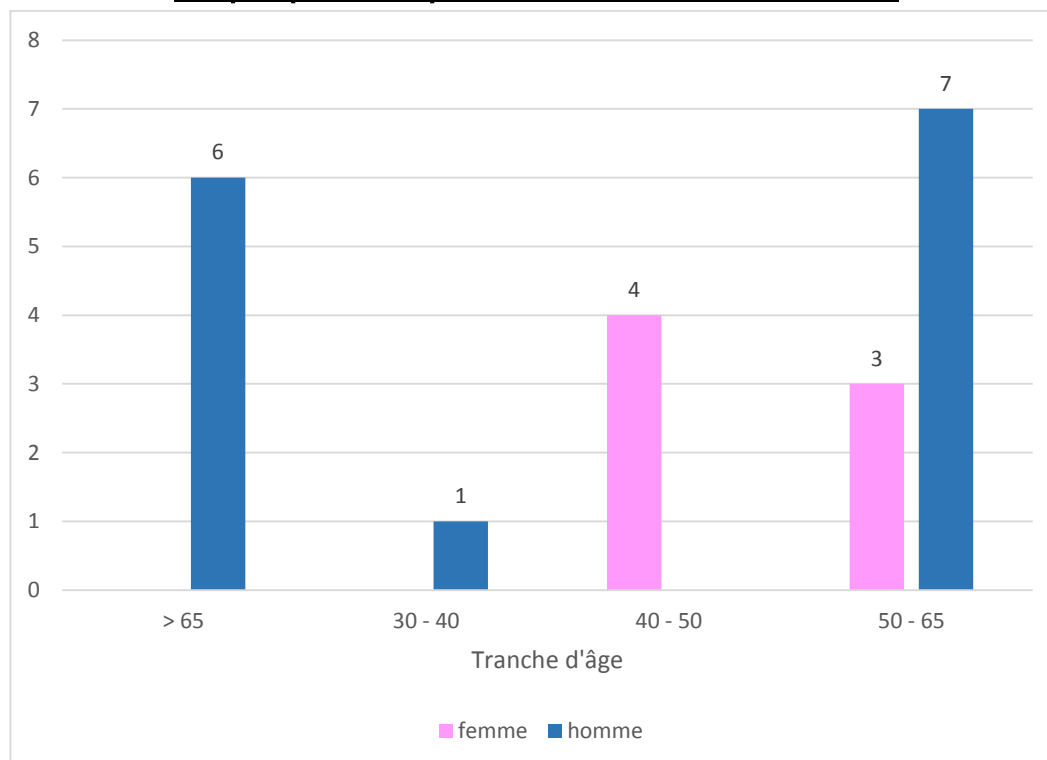
## 1.2. Sexe :

Dans notre série nous avons noté une prédominance masculine avec 67% d'hommes et 33% de femmes.

Le sexe ratio était de 3H/F pour les formes graves.



**Graphique 2 : répartition en fonction du sexe :**



**Graphique 3 : Répartition en fonction d'âge et du sexe**



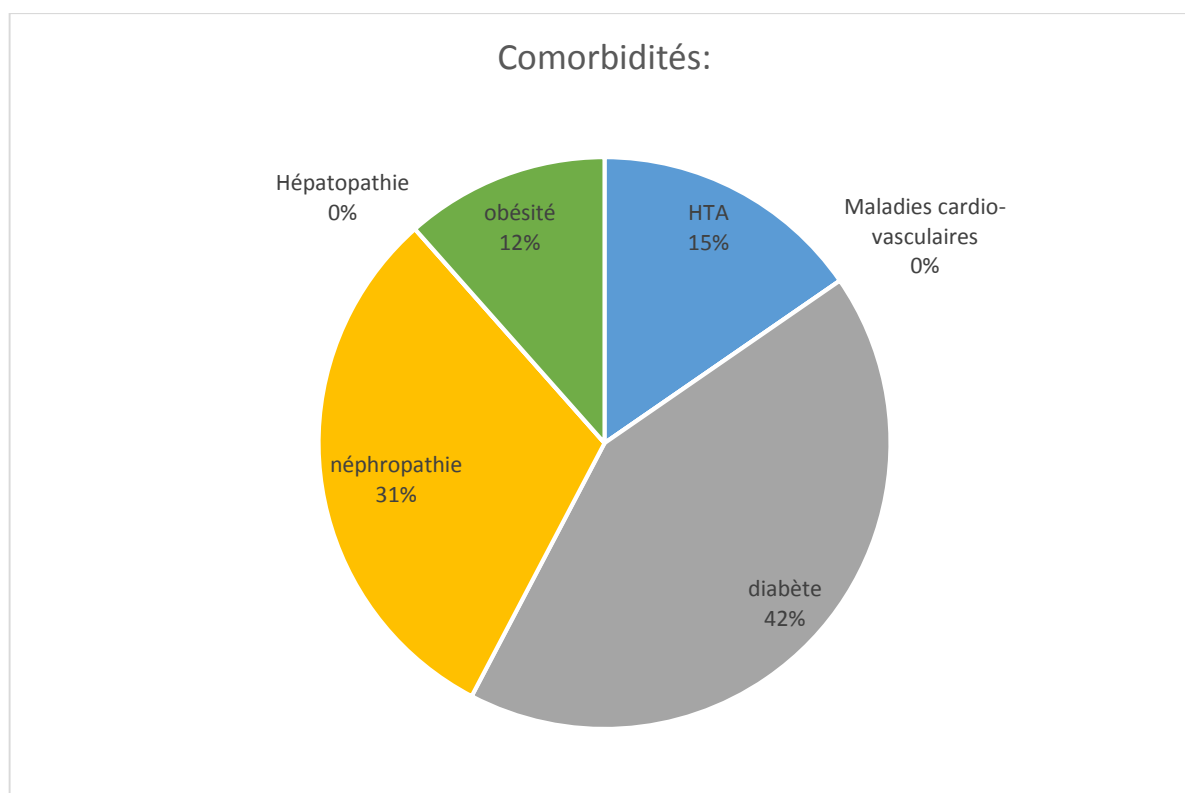
### 1.3. Comorbidités :

Dans notre série 61 % des cas (n= 13) avaient des comorbidités.

Le tableau suivant regroupe les différents antécédents médicaux de nos patients :

**Tableau 4 : Les différentes comorbidités chez nos patients**

Comorbidités	cas	Pourcentage
HTA	4	19%
Maladies cardio-vasculaires	0	0%
diabète	11	52%
néphropathie	8	38%
Hépatopathie	0	0%
obésité	3	14%



**Graphique 4 : répartition des comorbidités des patients**

Pour ce qui des habitudes toxiques, on note :

- un tabagisme chronique chez 38% des patients.
- Une consommation alcoolique excessive chez 10% des patients.

#### 1.4. Localisation du cancer :

Parmi les 21 malades de notre série, les localisations les plus fréquentes étaient le cancer du sein (28%) ; le cancer pulmonaire (24%) ; les cancers gastro-intestinaux (18%) ; les cancers urologiques (15%) puis les cancers de la sphère ORL (10%).

Ci-dessous un tableau plus détaillé des différentes localisations tumorales chez nos patients :

**Tableau 5: Répartition des localisations tumorales dans notre série**

Localisation	Nombre de cas :	Pourcentage :
colon	2	9%
estomac	2	9%
Testicule	1	5%
parotide	1	5%
pavillon de l'oreille	1	5%
poumon	5	24%
prostate	1	5%
sarcome	1	5%
sein	6	28%
vessie	1	5%

#### 1.5. Stade du cancer :

Dans notre série, 33% de patients présentaient une tumeur localisée soit 7 cas, 10% des patients présentaient une extension loco-régionale et 57% présentaient une tumeur métastatique soit 12 patients, dont 1 cas compliqué d'une thrombose veineuse cérébrale

## **1.6. Traitement reçu au cours des 6 derniers mois avant l'infection :**

Un traitement systémique anti-cancéreux a été administré chez 90 % des patients.

N.B : Sur 21 patients, un seul cas était en rémission

Le tableau suivant présente la répartition des différents traitements anti-cancéreux reçu par nos patients .

**Tableau 6 : Les différents traitements anticancéreux utilisés dans notre série**

stratégie thérapeutique	Nombre de patients	Pourcentage
radiothérapie	2	10%
chimiothérapie	19	90%
Chirurgie	3	14%
thérapie ciblée	1	5%
hormonothérapie	2	10%

À noter qu'un patient ayant un cancer pourrait avoir plus d'une thérapie

## **2. Diagnostic de l'infection au SARS-CoV-2 :**

La grande majorité des patients (85%) ont présenté des symptômes de la COVID 19, avant tout test ou imagerie.

L'infection au SARS-CoV-2 a été suspectée à la suite de l'apparition de symptômes ou d'un contact avec cas suspect ou confirmé COVID 19, poussant à réaliser un test RT-PCR, complété par une imagerie.

Certains cas étaient découverts fortuitement dans le cadre du suivi scannographique de la néoplasie sous-jacente, puis confirmés par une RT-PCR

## 2.1. Symptomatologie

Lors de l'exploitation de nos dossiers, nous avons noté les signes suivants :

**Tableau 7 : Les principaux symptômes présentés par nos patients**

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage
Fièvre	8	38%
Dyspnée	8	38%
toux	11	52%
asthénie	10	48%
céphalées	5	24%
Myalgie/arthralgie	6	29%
Diarrhée	2	10%
Anosmie	2	10%
Agueusie	1	5%
Nausée/ Vomissements	2	10%
Douleur thoracique	5	24%
Mal de gorge	6	29%
Détresse respiratoire	4	19%
insuffisance respiratoire sévère	2	10%

## 2.2. Signes cliniques :

### – Signe hémodynamique

la tachycardie était le symptôme cardiovasculaire cardinal ; 40% des patients étaient tachycarde

### – Signes respiratoires

La polypnée était le signe respiratoire prédominant chez tous les malades ; la fréquence respiratoire était de 25 cycles par minute en moyenne

Une désaturation < 90 % à l'air ambiant chez 9,52% des patients et entre 90 – 95 % à l'air ambiant chez 28,5%.

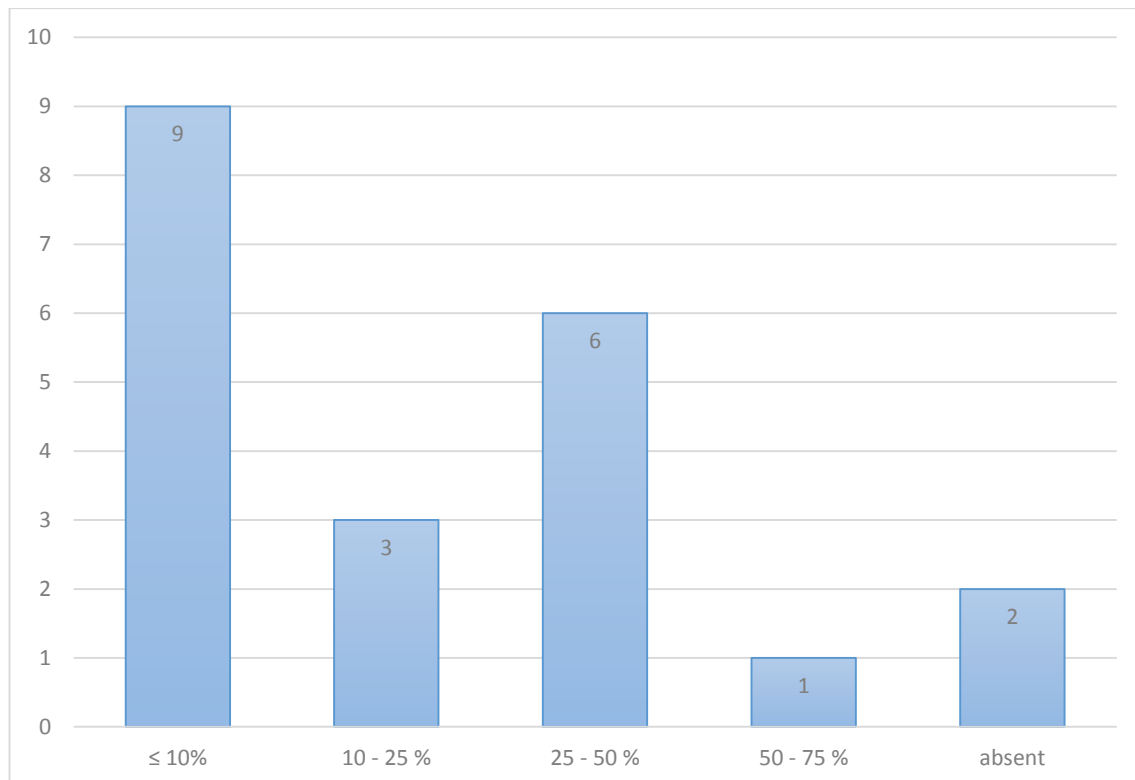
Les signes de lutte sont retrouvés chez 8 patients (soit 38 %).

## 2.3. Profil paraclinique :

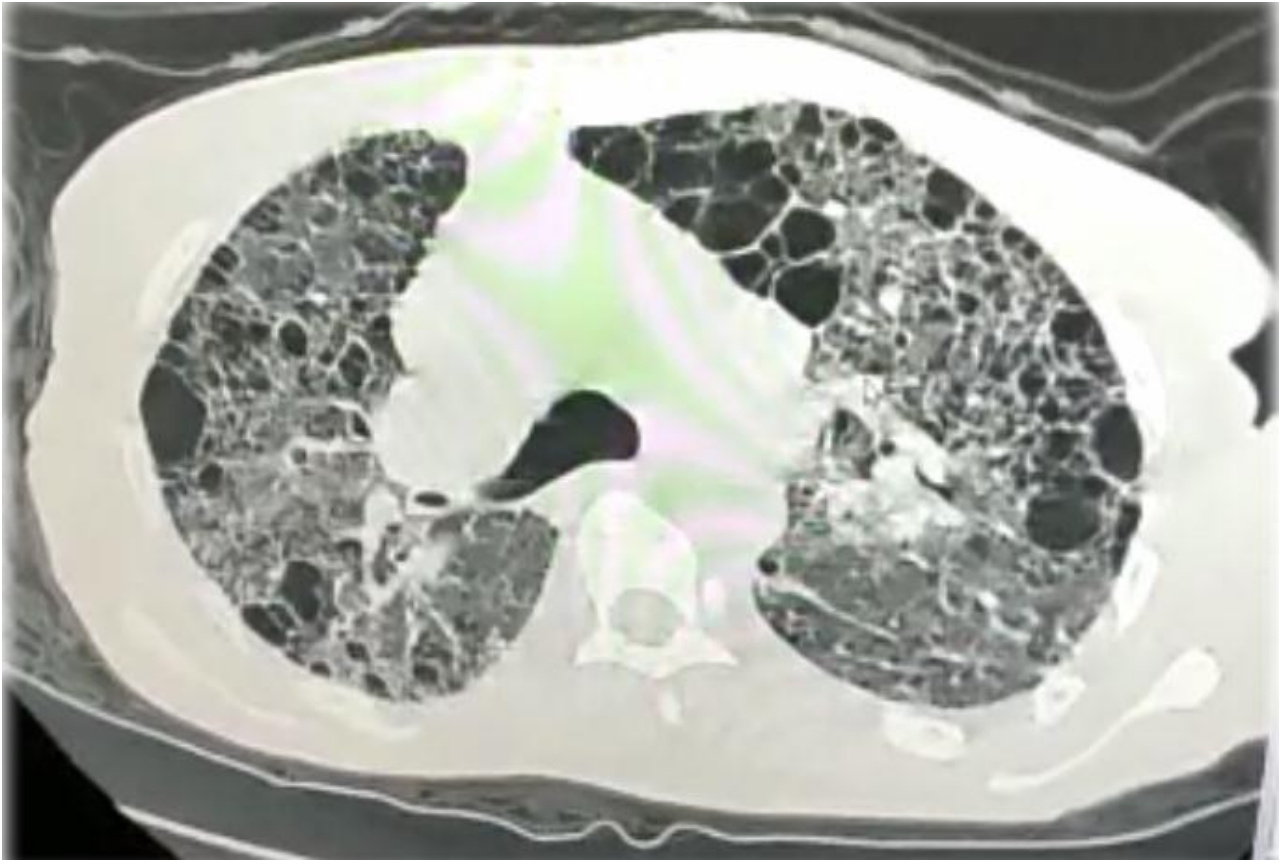
### 2.3.1. TDM thoracique :

Une TDM thoracique a été réalisé chez les patients, permettant l'évaluation de l'atteinte pulmonaire, comme défini dans les recommandations des sociétés marocaine et française de radiologie [159], nous avons pu classer nos malades en fonction de l'extension des lésions propres à l'infection pulmonaire au SARS-Cov-2 par rapport au reste du parenchyme pulmonaire en pourcentage donnant 4 groupes :

- absence de lésions : chez 2 patients soit 10 %
- Minime  $\leq 10$  % : chez 9 patients soit 42%
- Modérée 10 - 25 % chez 3 patients soit 15%
- Étendu 25 - 50 % : chez 6 patients soit 28 %
- Sévère  $\geq 75$  % : un seul cas soit 5 %



**Graphique 6 : répartition de l'extension scannographique des lésions pulmonaires chez nos patients**



**Figure 17 : coupe scannographique axiale en fenêtre parenchymateuse objectivant une image de bulles d'emphysèmes et du crazy paving en rapport avec une infection au SARS-CoV-2 réalisé chez l'un de nos patients**

### **2.3.2. Bilan biologique :**

Le bilan biologique demandé systématiquement chez tous nos patients comprenait un hémogramme sanguin, une CRP, un ionogramme sanguin, ainsi que d'autres analyses en fonction des cas.

Avec la mise en évidence :

- A l'hémogramme, une leuconéutropénie fut retrouvée chez 34% des patients ; une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles fut retrouvée chez 2 patients (soit 10%),
- Une lymphopénie a été objectivée chez 42% des patients
- CRP positive chez 13 patients (soit 62 %) pouvant arriver à 200 ng/ml
- A l'ionogramme sanguin, une insuffisance rénale a été notée chez 2 patients
- Un TP diminué chez 1 patient.
- Les D-dimères sont positives chez 5 patients.
- La procalcitonine était élevée chez 1 patient.
- Le fibrinogène était élevé chez 2 patients

**Tableau 8 : Les caractéristiques biologiques dans notre série de cas**

		Nombre de cas (sur 21)	Pourcentage
<b>Hémogramme</b>			
Hémoglobine	diminué	1	5%
Plaquettes	Diminuées	3	14%
	Normales	18	86%
Leucocytes	Diminuées	7	33%
	Élevées	2	10%
	Normaux	12	57%
PNN	Diminuée	6	29%
	Élevée	3	14%
	Normaux	12	57%
Lymphocytes	Normaux	12	57%
	< 400	9	43%
<b>TP</b>			
	Diminué	2	10%
	Normal	19	90%
<b>CRP</b>			
	< 50 mg/l	8	38%
	≥ 50 mg/l	13	62%
<b>Procalcitonine</b>			
	élevée	1	5%
<b>D-dimère</b>			
	élevée	5	24%
<b>Fibrinogène</b>			
	élevée	2	10%
<b>Fonction rénale</b>			
	altérée	2	10%
<b>LDH</b>			
	élevée	2	10%



### **2.3.3. ECG**

Un ECG en pré-thérapeutique a été réalisé chez tous les patients avec calcul du QT corrigé, en vue d'introduire une thérapie à base de chloroquine ou d'hydroxychloroquine. Dans notre série, nous avons objectivé un allongement du QTc chez un patient.

## **3. Évaluation de la sévérité :**

### **3.1. Éléments anamnestiques :**

- Notre population a une moyenne d'âge de 56 ans.
- 71% de nos patients présentent au moins une comorbidité.
- 67% de nos patients ont une tumeur localement avancée ou métastatique.
- Un traitement systémique anti-cancéreux a été administré chez 90 % de nos patients.
- Signes respiratoires

Les signes de lutte sont retrouvés chez 8 patients (38%)

La Désaturation SpO2 < 95% chez 40 % de nos patients.

- Cardio-vasculaire :

40 % des patients étaient tachycardes

### **3.2. Éléments radiologiques :**

- 10% des patients ne présentaient pas de lésions sur les images de scanner.
- 42% présentaient moins de 10 % d'extension des lésions
- 15% avaient une atteinte modérée.
- 28 % présentait une atteinte pulmonaire étendue.
- 5% de la population avait une atteinte sévère.

### **3.3. Éléments biologiques :**

- 42% des patients avaient une lymphopénie < 400 c/ $\mu$ l
- 62% des patients avaient une CRP augmentée > 50 mg/ml
- 23 % des patients ont des D-dimères augmentés

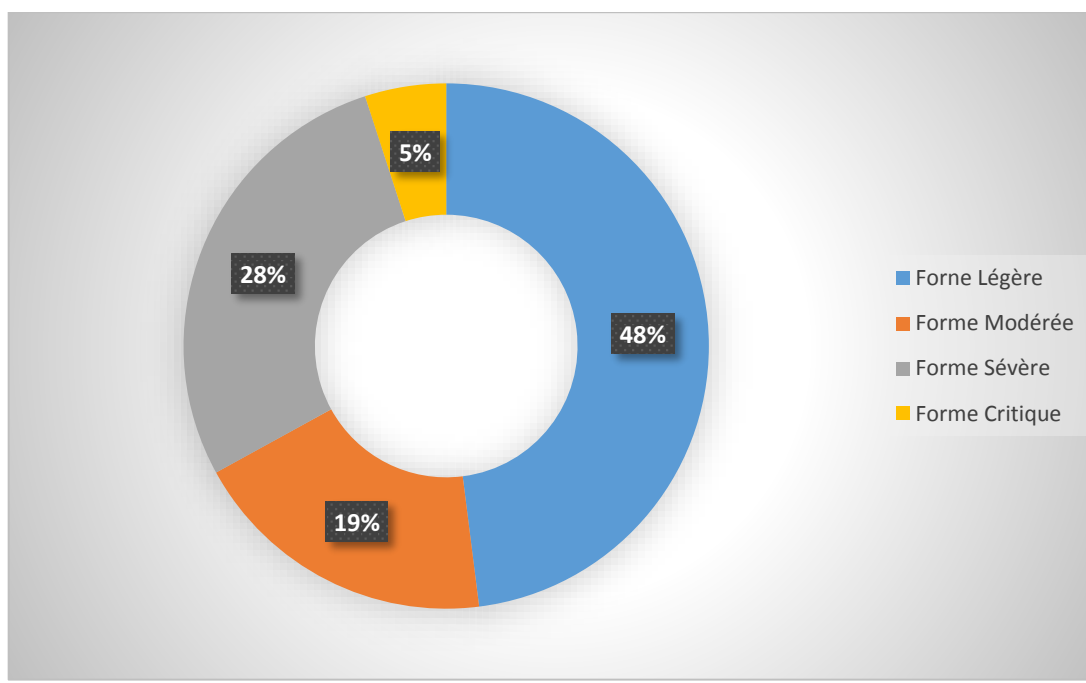
### 3.4. Évaluation de la gravité :

Nous nous sommes basés sur la classification des formes cliniques d'infection par le SARS-CoV-2, élaborée par la Société Marocaine de Médecine d'Urgence (SMMU) et la Société Marocaine d'Anesthésie d'Analgésie et de Réanimation (SMAAR). (Voir ANNEXE 1)

Il s'agit d'un outil qui permet de décrire le degré de dysfonction/défaillance d'organes, de classer le tableau clinique allant d'une forme légère à modéré, sévère et critique ; puis de dicter, en fonction, une conduite à tenir personnalisé pour chaque malade concernant le choix du lieu de traitement et la stratégie thérapeutique.

Dans notre série, en suivant cette classification, nous avons noté :

- 48% de nos patients ont présentés une forme légère
- 19% une forme modérée
- 28% une forme sévère
- 5% une forme critique



**Graphique 7 : Répartition des différentes formes cliniques selon la classification de la SMAAR**

## **4. Prise en charge thérapeutique :**

### **4.1. Lieu du traitement**

Dans notre étude, 43 % des patients ont reçus leur traitement en ambulatoire, par rapport à 57% qui ont été hospitalisés, avec 33 % des patients hospitalisés ont été admis en service de réanimation.

Les critères d'admission en Unité de soin intensif étaient :

- Troubles neurologiques : les troubles de la conscience
- Polypnée : FR  $\geq$  à 30 cycles par minute
- TA systotique < 90 mmHg
- Fréquence cardiaque > 120 battements/min
- Saturation en oxygène < 92% sous 4l/min d'O<sub>2</sub>

**Tableau 9 : Répartition du lieu de traitement en fonction des stades tumoraux**

	LOCALISE	EXTENSION LOCOREGIONALE	METASTATIQUE
AMBULATOIRE	5 (23,8%)	1 (4,76%)	3 (14,28%)
HOSPITALISATION EN SECTEUR CLINIQUE	1 (4,76%)	–	4 (19,04%)
REANIMATION	1 (4,76%)	1 (4,76%)	5 (23,8%)

### **4.2. Traitement symptomatique :**

Les objectifs de l'oxygénothérapie pour les patients hospitalisés en secteur COVID sont :

- 96 % pour les sujets sans comorbidités respiratoires,
- 92 % pour les bronchopneumopathies connues

### - Oxygénothérapie

Tous les malades admis pour surveillance et prise en charge (12 patients) avaient bénéficié d'une oxygénation s'aidant de lunette à oxygène, masque faciale simple (3 patients soit 25%), masque à haute concentration (2 patients soit 17%) ou Oxygénothérapie à haut débit (OHD) (7 patients soit 58%).

### - Ventilation non invasive

On a eu recours à la ventilation non invasive chez 6 patients soit (50%) dont les indications étaient :

- Présence d'une insuffisance respiratoire aigue hypercapnique.
- Dyspnée sévère avec des signes cliniques évocateurs d'une fatigue des muscles respiratoires.
- Hypoxie persistante malgré l'oxygénothérapie au masque faciale.

17 % des patients (n=2) ont nécessité le recours à la ventilation invasive dont les indications étaient :

- Échec de la VNI.
- Troubles de conscience avec dépression des centres respiratoires.
- SDRA sévères.
- Instabilité hémodynamique

Le recours au décubitus ventral chez 50 % des patients hospitalisés

**Tableau 10 : Prise en charge des détresses respiratoires chez les patients atteints d'infection respiratoire au SARS-CoV-2 dans notre série**

Traitement de la détresse respiratoire		
	P1 (patients hospitalisés n1=12) en %	P (Ensemble des patients n= 21) en %
<b>Oxygénothérapie</b>		
Lunettes à O2 < 6l/min	25%	14%
MHC	17%	10%
OHD	58%	33%
VNI	50%	29%
<b>Décubitus ventral</b>	50%	29%
<b>Ventilation invasive</b>	17%	10%

#### 4.3. Traitement adjuvant :

##### 4.3.1. Vitaminothérapie :

Tous les patients de notre étude ont bénéficié d'une supplémentation en Vitamine C, Vitamine D et de Zinc.

##### 4.3.2. Traitement anticoagulant :

71% de nos patients ont reçu un traitement anticoagulant curatif.

Dont 86% ont reçu de l'héparine de bas poids moléculaire à dose de 100 UI/kg/12 h, et les 14% restantes ont reçu de l'héparine non fractionnée en raison de la fonction rénale altérée.

##### 4.3.3. La corticothérapie :

La corticothérapie était prescrite chez 9 de nos patients, à base de méthylprednisolone 40mg x 3 / jour durant une moyenne de 7 jours.

#### **4.4. Traitement étiologique**

##### **4.4.1. stratégie antivirale :**

Nous avons suivi le protocole thérapeutique marocain (Voir ANNEXE 2), avec en première intention une association à base de Chloroquine ou Hydroxychloroquine et de l'azithromycine chez tous nos malades, avec un recours à l'interleukine-6 (Tocizulimab®) chez 2 patients (10%).

##### **4.4.2. Antibiothérapie :**

- Une antibiothérapie a été administrée chez les patients surinfectés, 7 patients (soit 34%).
- La décision d'introduire l'antibiotique a été basée sur des critères cliniques notamment la fièvre avec une température  $>38,5^{\circ}$ , des expectorations verdâtres, ou des critères biologiques tel qu'un syndrome inflammatoire, ou la présence d'un foyer alvéolaires
- systématisés soit d'allure infectieux ou secondaire à une inhalation.
- La principale molécule est l'amoxicilline protégée qui est prescrite chez 4 patients,
- administrée par voie injectable à la posologie de 3 g/j en association à une quinolone.
- La pipéracilline/tazobactam ou la TAZOCILLINE® a été prescrite chez 3 patients (14%), à une posologie usuelle de 4 g/500 mg toutes les 8 heures par voie injectable seule, ou en association à de l'amikacine.
- La durée de l'antibiothérapie est en moyenne de 8 jours avec un minimum de 7
- jours et un maximum de 10 jours.

## **5. Complications :**

Dans notre étude, les majeures complications recensées, étaient un Syndrome de Détresse respiratoire aiguë chez 19% des malades (n=4), une embolie pulmonaire chez 4,76% de nos patients (n=1)

## **6. Évolution**

- La durée d’hospitalisation était comprise entre un et 15 jours chez 57% des patients.
- L’évolution clinique est marquée par une bonne amélioration chez 15 patients (71.4%).
- L’évolution était défavorable, marqué par un décès chez 6 patients soit 28,6% de notre série de cas.

Sur 7 femmes, on compte un décès (4,76% des décès sont des femmes), et sur 14 hommes de notre étude on compte 5 décès (23,8%). Nous remarquons, une mortalité plus importante dans la tranche d’âge de 50 à 65 ans (50%). Les patients ayant un cancer pulmonaire semblent avoir un risque léthal plus important (50% des décès) suivi par le cancer de l’estomac (33,3%) et enfin par le cancer testiculaire (16,67%). Les patients ayant des tumeurs métastatiques semblent se détériorer plus rapidement, on rapporte que 83,3% des décès est chez des patients ayant des tumeurs métastatiques

**Tableau 11 : Mortalité dans notre série en fonction du sexe**

Sexe	Nombre de patients (n=21)	Nombre de décès (n=6)
Homme (%)	14 (67%)	5 (23,8%)
Femme (%)	7 (33%)	1 (4,76%)

**Tableau 12 : Évolution des patients en fonction de l'âge**

Tranche d'âge (ans)	> 65	30 - 40	50 - 65
Décès	2	1	3
Pourcentage de décès	33,3%	16,67%	50%

**Tableau 13 : Mortalité dans notre série en fonction de la localisation tumorale**

Localisation tumorale :	Nombre de patients (n=25)	décès (n=6)	Pourcentage (n=6)
Estomac	2	2	33,3%
Testicule	1	1	16,67%
Poumon	5	3	50%

**Tableau 14 : répartition des décès en fonction du stade tumoral :**

Stade tumoral	Décès	Pourcentage de décès (n=21)
Localisé	-	-
Extension locorégionale	1	4,76%
Métastatique	5	23,80%

## **7. Traitement de la malignité sous-jacente :**

Un retour à la même stratégie thérapeutique était le choix chez tous des patients ayant présentés une évolution favorable après l'infection au SARS-CoV-2 (n=15)



# DISCUSSION

Nous vous présentons, à notre connaissance, la première série marocaine de patients ayant un cancer infecté par le virus SARS-CoV-2, établie dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès. L'objectif principal est d'évaluer l'impact de cette infection sur les patients cancéreux.

Faire des comparaisons entre la situation marocaine et celles d'autres pays ne peut pas être idéal car la démographie de la population, les mesures restrictives communautaires ainsi que les effets modificateurs du cancer peuvent affecter le risque et le pronostic de la COVID19.

## **1. Susceptibilité des patients cancéreux à l'infection au SARS-CoV-2 :**

Dans deux grandes séries publiées de 99 et 201 cas de pneumopathies avec preuve biologique d'infection COVID-19, il n'y avait que 2 patients atteints de cancer [77,160,161].

Dans la base prospective chinoise de 2007 patients atteints d'infection prouvée COVID-19, provenant de 31 provinces, 417 ont été exclus en raison de données cliniques insuffisantes concernant les antécédents médicaux. Parmi les 1590 cas analysables, 1 % soit 18 patients avaient un antécédent personnel de cancer. Ce chiffre était supérieur au nombre attendu dans la population chinoise (0,29%) suggérant que l'infection est plus fréquente chez les sujets avec une histoire personnelle de cancer. [162]

Dans une deuxième étude chinoise, Yu J et al [163,164] ont suggéré que les patients atteints de cancer semblent plus susceptibles d'être infecté par le SARS-CoV-2. Douze sur 1524 (0,79%) des patients admis au service de radiothérapie et d'oncologie médicale de l'hôpital Zhonghan de l'Université de Wuhan était symptomatique au COVID-19 [164], contre 0,37% dans la population générale de Wuhan au cours de la même période [152,163-165].

En Italie, un rapport montre que parmi les 3200 patients décédés du SRAS-CoV-2, 19,4% étaient des patients atteints d'un cancer [166,165].

À New York, 61 patients cancéreux (28%) ont succombé au COVID-19 avec un taux de létalité de 37% (20/54) et 25% (41/164) pour des cancers hématologiques et solides, respectivement [167].

## **2. Caractéristiques démographiques :**

Très rapidement après le début de l'épidémie, afin d'identifier les caractéristiques des patients atteints de cancer et infectés par la Covid-19, plusieurs études ont été réalisées.

Une des premières études réalisées, était en Chine, dans la région de Wuhan. C'est une étude rétrospective sur 28 patients tous atteints de cancer admis dans trois hôpitaux différents dans la dite région, sur une période étalée de janvier 2020 à fin février 2020, visant à décrire les caractéristiques démographiques et cliniques de cette population [168].

En effet, sur 28 patients, l'âge médian était de 65 ans, dont 60% étaient des hommes (n=17). En plus du cancer, 39,2% avait au moins une ou plusieurs comorbidités.

Parmi ces patients, le cancer pulmonaire était le plus fréquent (25%), suivi par le cancer de l'œsophage (14%) et le cancer du sein (10,7%). Tous les patients recevaient un traitement anti-cancéreux.

Dans notre série de patients, l'âge médian était de 56 ans, avec une prédominance masculine (67% d'hommes). Parmi nos patients 61 % des cas (n= 13) avaient au moins une comorbidité et 38 % étaient tabagique chronique.

**Tableau 15 : Comparaison des caractéristiques épidémiologiques des patients selon les données de la littérature**

	Notre étude (n=21)	Wuhan, Chine ; 3 hôpitaux (n=28) [168]	Hôpital général Piacenza (nord d'Italie) (n=25)[169]
<b>Période d'étude</b>	Entre Avril et Octobre 2020	Du 13 Janvier au 26 Février 2020	Du 21 Février au 18 Mars 2020
<b>Âge moyen</b>	56 ans	65 ans	71,64 ans
<b>Sexe</b>			
Homme	67%	60,7%	80%
Femme	33%	39,3%	20%
<b>Comorbidités :</b>			
<b>Oui :</b>			
HTA	13 (61%)	11 (39.2%)	19 (76%)
Diabète	4 (19%)	8 (32%)	4 (14,3%)
<b>Non</b>	11 (52%)	16 (64%)	4 (14,3%)
	8 (39%)	17 (61,8%)	6 (24%)
<b>Cancers :</b>			
Pulmonaire	5 (24%)	7 (25%)	8 (32%)
Sein	6 (28%)	3 (10,7%)	2 (8%)
Gastro-intestinales	4 (18%)	9 (32,2%)	6 (24%)
Génito-urinaires	3 (15%)	3 (10,8%)	6 (24%)
<b>Stade tumorale :</b>			
<b>Stade III et IV</b>	12 (57%)	10 (35,7%)	19 (76%)
<b>Traitement anti-cancéreux :</b>			
<b>Oui</b>	25 (100%)	28 (100%)	12 (48%)
<b>Chimiothérapie</b>	19 (90%)	25 (89,3%)	8 (66,7%)

Une étude Cohorte a été réalisée au Royaume-Uni, visant à analyser l'impact des caractéristiques démographiques des patients (âge et sexe) ainsi que les sous-types tumoraux sur la prévalence et la mortalité de la COVID-19[170]. Il s'agit d'un registre multicentrique observationnel ayant inclus des patients atteints de cancers inscrits au projet britannique « **UK Coronavirus Cancer Monitoring Project** » (UKCCMP) entre le 18 mars et le 8 mai 2020 en les comparant avec une population atteinte de cancer, non infecté par le virus, de l'office national des statistiques du Royaume-Uni (Données de 2017).

Les résultats ont montré que les patients atteints de cancer infectés par le SARS-CoV-2 étaient significativement plus susceptibles d'être des hommes. La répartition par âge des patients atteints de cancer ayant contracté la COVID-19 ne différait pas entre les deux groupes.

Cette cohorte a pu comparer le taux de létalité pour chaque type tumoral à un groupe de référence. En analyse univariée, Le cancer de la prostate et la leucémie s'associaient à un risque de décès plus élevé ; alors que les patients atteints d'un cancer du sein ou de cancers génitaux féminins avait un risque plus faible. En analyse multivariée (âge, sexe), seule la leucémie s'associait toujours avec une risque léthal important, alors que les cancers du sein et génitaux n'affichaient plus un taux de létalité réduit. D'ailleurs, aucune augmentation des cas de mortalité n'a été constaté chez les patients atteints de cancers pulmonaires.

Contrastant avec une étude Chinoise multicentrique réalisé dans la région de Hubei, Chine, qui a démontré que les patients atteints d'un cancer pulmonaire présentaient les taux de gravité et de mortalité les plus élevés [171].

La cohorte Teravolt est une étude multicentrique essentiellement européenne, d'initiation italienne, qui a inclus 200 patients sur 8 pays différents, tous ayant un cancer pleuro-pulmonaire infectés par la Covid-19[172,173]. Les résultats de cette

étude ont montré un taux d'hospitalisation de 76 % et un taux de mortalité de 33 %. Ainsi, en parallèle, avec l'étude chinoise [161,162], la Teravolt conclut que les patients atteints de malignités pleuro-pulmonaire ont une mortalité plus augmentée par rapport à la population général.

Notre étude vient appuyer les données ci-dessus, nous avons constaté une mortalité plus importante dans la tranche d'âge de 50 à 65 ans (50%), avec prédominance masculine (83% des décès étaient des hommes). Les patients ayant un cancer pulmonaire semblent avoir un risque léthal plus important (50% des décès) suivi par le cancer de l'estomac (33,3%) et enfin par le cancer testiculaire (16,67%). Les patients ayant des tumeurs métastatiques succombent plus au virus (83%). Fait intrigant, lorsque les patients atteints de cancer n'avaient qu'un stade précoce de la maladie sans métastases, nous n'avons pas noté d'évolution fatale. Le stade de cancer semble donc jouer un rôle important dans la gravité et le taux de mortalité liés à COVID-19.

Les interactions de la COVID-19 avec les traitements anticancéreux systémiques sont mal décrits et reposent sur de petites études rétrospectives. Au Royaume-uni, le projet « UKCCMP », a permis d'analyser l'interaction entre les traitements anticancéreux récents et la morbi-mortalité liée à la COVID-19 dans une large cohorte composée de 800 patients atteints de cancer et infectés par le SARS-CoV-2[174]. Cette étude suggère que l'utilisation récente de la chimiothérapie chez ces patients n'a pas été associée de manière significative à une augmentation de la mortalité. Aussi, bien que le nombre de patients soit plus faible, Lennard YW Lee et al, n'ont pas observé de risque significatif lié à l'utilisation récente de l'immunothérapie, de l'hormonothérapie, de la thérapie ciblée ou de la radiothérapie.

### **3. Caractéristiques cliniques :**

#### **2.1. Symptomatologie clinique**

Notre étude a porté sur 21 patients, dont la grande majorité (85%) a présenté des symptômes de la COVID 19, avant tout test ou imagerie, alors que 15% étaient asymptomatiques et découverts à l'occasion d'un dépistage ou dans un suivi de la néoplasie sous-jacente.

Les principaux symptômes dans notre série étaient la toux (52%), l'asthénie (48%) et la fièvre (38%), Une détresse respiratoire était présente chez 19%, ce qui concorde avec les données de la littérature.

En effet, durant la période du 1er janvier au 30 mars 2020, l'hôpital Renmin de Wuhan a accueilli 1 380 patients infecté par le virus, dont 37 avait un cancer[175,176]. Chez ces patients, les symptômes les plus décrits étaient la fièvre (75,7%) et la toux (52%), compliqués de dyspnée dans 32,4% de cas.

#### **2.2. Résultats biologiques :**

À l'hôpital Gustave Roussy de lutte contre le cancer, une étude cohorte a été réalisée entre le 24 mars et le 29 avril [177]. Dont le but est d'examiner les déterminants de l'aggravation clinique et de décès. Laurence Albiges et al, ont étudié l'association entre plusieurs facteurs biologiques et le risque d'aggravation clinique et de mortalité.

Parmi ceux-ci, la protéine C-réactive (CRP) >50 mg/ml, la procalcitonine >0,5 µg/l, la lymphopénie ≤500 cellules par µl, la monocytopénie ≤200 cellules par µl, la ferritine >1 000 ng/ml, la lactate déshydrogénase (LDH) >250 UI /l, l'albumine ≤30 g/l et la troponine >limite supérieure de la normale (LSN) ont été associés à un risque significativement accru d'aggravation clinique et de décès dans une analyse univariable.

Dans l'analyse multivariable, la CRP et la LDH ont été associées de manière significative à un risque accru d'aggravation clinique, et la CRP et D-dimère >3 µg/l étaient associés à un risque accru de décès.

Dans notre étude, nous avons constaté que la lymphopénie, la CRP augmenté et les D-dimères augmentés constituaient des éléments de sévérité de l'infection chez nos patients.

Certaines études suggèrent qu'une diminution substantielle du nombre total de lymphocytes indique que le coronavirus consomme de nombreuses cellules immunitaires et inhibe la fonction immunitaire cellulaire de l'organisme. L'endommagement des lymphocytes T pourrait être un facteur important d'exacerbation des patients. La diminution de la valeur absolue des lymphocytes pourrait être utilisée comme indice de référence dans le diagnostic des nouvelles infections à coronavirus en clinique [178].

### 2.3. Présentation clinique :

En suivant les recommandations diagnostiques et thérapeutique de la pneumonie au SARS-CoV-2[64], qui s'accordent avec les recommandations marocaines de l'association marocaine d'anesthésie et de réanimation, nous avons classé nos malades en 4 catégories selon la gravité de l'infection : minime, modérée, sévère et critique.

**Tableau 16 : Comparaison de la gravité de l'infection entre notre étude et les données de la littérature**

	Notre étude (n=21)	Hôpital général Piacenza (nord d'Italie) (n=25)	Projet « UKCCMP » (n=800)
<b>Modérée</b>	19%	48%	52%
<b>Sévère</b>	28%	52%	23%
<b>Critique</b>	5%	-	22%



#### 4. Gravité

Dans une étude rétrospective sur 28 patients en chine, dans la région de Wuhan, L. Zang et al. ont défini les événements graves comme l'admission aux soins intensifs ou encore le décès. Dans la population étudiée, 53,6 % des patients atteints de cancer ont développé des événements graves, et 28,6 % des patients sont décédés. Dans la population générale infectée par la COVID-19 ; 4,7 % des cas confirmés ont atteint un état clinique critique, et près de la moitié des cas critiques (2,3 %) ont été mortels.

Durant la période du 1er Janvier au 14 Février, une étude multicentrique dans la région de Wuhan en Chine a été réalisé comprenant 105 patients atteints de cancer et 536 patients non cancéreux confirmés par COVID-19.

En utilisant ces données, Mengyuan Dai et al, avait observé que le risque d'événements grave était considérablement plus élevé dans la population cancéreuse que dans la population non cancéreuse.

En effet, par rapport aux patients COVID-19 ne présentant pas de cancer, les patients atteints de cancer présentaient des taux de mortalité plus élevés, des taux d'admission aux soins intensifs plus élevés, des taux plus élevés d'avoir au moins un symptôme grave ou critique et des chances plus élevées de nécessiter une ventilation mécanique invasive.

De plus, s'il y avait des tumeurs primaires ou métastatiques, l'état des patients se détériorait en peu de temps. Il est intrigant de constater que lorsque les patients atteints de cancer n'avaient qu'un stade précoce de la maladie sans métastases, aucune différence n'a été observée entre la population cancéreuse et la population non cancéreuse en termes de taux de mortalité ou de gravité liés à la COVID-19. Le stade de cancer semblerait jouer un rôle important dans la gravité et le taux de mortalité de la COVID-19.

Dans notre étude, 57% des patients ont été hospitalisés, avec 33 % des patients hospitalisés ont été admis en service de réanimation.

Dans notre étude, nous avons constaté que sur 6 décès, 5 des patients avaient un cancer métastatique appuyant l'hypothèse que le stade tumoral aggraverait le risque d'évoluer vers des événements graves.

**Tableau 17 : Comparaison des événements graves entre notre étude et les données de la littérature**

	Notre étude Patients hospitalisés à propos de 21 malades	Étude à Wuhan, Chine, à propos de 28 patients [168]	Étude Wuhan, Chine A propos de 105 malades [144,171]	Hôpital Gustave Roussy à propos de 178 patients [177]	Étude CCC19 à propos de 928 patients [179]
<b>Multicentrique</b>	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Hospitalisation</b>	57%	Non rapporté	Non rapporté	70,2%	Non rapporté
<b>Admission en USI</b>	33%	21,4%	19,05%	9%	14%
<b>Ventilation mécanique</b>	10%	7,1%	10,48%	Non rapporté	12%
<b>Décès</b>	28,6%	28,6%	11,43%	17,4%	13%

Ces études ont conclu que les patients atteints de cancer sont non seulement plus susceptibles de contracter le virus par rapport à la population générale, mais qu'ils risquent également de développer des séquelles plus graves.

L'hypothèse émise pour expliquer la fatalité de cette infection chez ce groupe de patient est que non seulement l'âge avancé, le statut immunodéprimé de cette population, le stade de cancer, ou encore le cancer lui-même. Dans notre série, 83% des patients décédés étaient au stade métastatique.

## **5. Prise en charge thérapeutique**

Dans notre série, nous avons suivi le protocole thérapeutique marocain (Voir ANNEXE 2), avec en première intention une association à base de Chloroquine ou Hydroxychloroquine et de l'azithromycine chez tous nos malades, avec un recours à l'interleukine-6 (Tocizulimab®) chez 2 patients (10%).

Nous avons comparé notre stratégie thérapeutique avec celles de deux études réalisées en Chine.

**Tableau 18 : Comparaison des stratégies thérapeutiques entre notre étude et deux études faites en Chine**

Traitement	Notre étude A propos de 21 malades	Étude à Wuhan, Chine, à propos de 28 patients [168]	Étude Wuhan, Chine A propos de 105 malades [144,171]
<b>Antibiotiques</b>	34%	82,1%	77,14%
<b>Traitement COVID19</b>			
○ Association hydrochloroquine+ Azithromycine	95%	71%	77,43%
○ Hydroxychloroquine seul	-	-	Non rapporté
○ Azithromycine seul	4,76%	Non rapporté	Non rapporté
○ Lopinavir/Ritonavir	-	35,7%	Non rapporté
<b>Interleukine-6</b>	10%	35,7%	Non rapporté
<b>Corticothérapie</b>	42%	53,6%	18,10%
<b>Oxygénothérapie</b>	57%	78,6%	45,7%
<b>VNI</b>	29%	35,7%	10,48%
<b>Ventilation invasive</b>	10%	7,1%	10,48%
<b>Décubitus ventral</b>	29%	Non rapporté	Non rapporté
<b>Décès</b>	28,6%	28,6%	11,43%

Durant cette crise sans précédent, plusieurs débats ont eu lieu pour définir une stratégie thérapeutique à suivre, malgré plusieurs essais cliniques et recherches scientifiques, aucun traitement ne s'est révélé effectif contre le SARS-CoV-2.

Les stéroïdes systémiques restent controversés dans le traitement de la pneumonie virale. L'utilisation de glucocorticoïdes chez les patients atteints du SARS-CoV-2 l'infection, en particulier chez les personnes atteintes d'une maladie grave, était un point de controverse majeure. La justification de leur utilisation est de réduire l'inflammation pulmonaire comme on le voit dans le SDRA. Cependant, cela vient avec effets indésirables tels que l'inhibition de la réponse immunitaire et donc augmenter le risque d'infections secondaires et retarder clairance virale [127].

Une revue Cochran publiée en juillet 2019 qui comprenait 48 Essais cliniques randomisés ont trouvé des preuves insuffisantes pour déterminer si les corticostéroïdes ont été efficaces pour réduire la mortalité et la durée de la ventilation mécanique chez les patients atteints de SDRA [128].

L'essai RECOVERY a inclus 2104 patients atteints de COVID-19 au Royaume-Uni avec attribution au hasard de 6 mg de dexaméthasone par jour pendant 10 jours maximum par rapport à la thérapie standard de soins seule. Les résultats préliminaires de cet essai ont montré que l'utilisation de la dexaméthasone réduisait la mortalité chez les personnes atteintes d'une stade sévère (c.-à-d. ventilation mécanique invasive ou apport d'oxygène) mais pas parmi les patients atteints d'une maladie bénigne (c.-à-d. ceux qui n'ont pas reçu toute assistance respiratoire) [129].

Dans nos observations, même si près de la moitié des patients ont reçu un traitement aux stéroïdes, nous n'avons pas pu démontrer une réduction de l'incidence des événements graves dans notre série de patients cancéreux.

L'antibiothérapie n'est pas justifié pour un cas de Covid-19 simple sans critère de gravité ou de co-infections bactériennes. Ceci dit, les patients atteints de cancer semblent particulièrement sensibles aux agents pathogènes respiratoires et notamment aux pneumonies graves. En effet, dans notre série, nous avons introduit une antibiothérapie chez 34% de nos patients ayant présentés des signes infectieux surajoutés.

## **6. Complications :**

Dans notre étude, les majeures complications recensées, étaient un Syndrome de Détresse respiratoire aiguë chez 19% des malades (n=4) et une embolie pulmonaire chez 4,76% de nos patients (n=1), à noter que nos patients étaient mis sous anticoagulation à dose curative.

Selon des études, on notait une desquamation des pneumocytes et une formation de membrane hyaline entraînait un syndrome de détresse respiratoire chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Le SDRA, induit par un orage cytokinique, serait la principale cse de décès des patients infectés par le SARS-COV-2 [178].

En outre, les patients atteints de cancer reçoivent un large éventail de traitements. Mengyuan Dai et al, ont également constaté que ces différents types de traitements avaient des influences différentes sur la gravité de l'infection.

Récemment, l'immunothérapie joue un rôle incontournable dans le traitement de certaines tumeurs [180]. Cependant, dans l'étude de Mengyuan Dai et al, en comparaison avec les patients atteints d'un cancer traités par d'autres moyens, les patients ayant bénéficié d'une immunothérapie présentaient des situations sévères et un taux de mortalité plus élevé, constatation déroutante. Il est possible que dans ce contexte, l'immunothérapie puisse induire la libération d'une grande quantité de cytokines, qui pourraient être toxiques pour les cellules épithéliales pulmonaires.

Néanmoins, dans cette étude, le nombre de patients ayant reçu une immunothérapie était trop faible. Une étude plus approfondie devrait être menée dans le cadre de recherches futures.

Le UKCCMP est un projet de surveillance britannique ayant pour objectif l'étude de l'interaction entre les traitements anticancéreux récents et la morbidité et la mortalité liées à la COVID-19 dans une grande cohorte de patients atteints de cancer infecté par le SARS-CoV-2, composée de 800 patients.

L'utilisation récente de la chimiothérapie chez des patients atteints de cancer avant l'infection par le virus n'a pas été associée de manière significative à une augmentation de la mortalité. Bien que le nombre de patients soit plus faible, nous n'avons pas observé de risque significatif lié à l'utilisation récente de l'immunothérapie, de l'hormonothérapie, de la thérapie ciblée ou de la radiothérapie [174].

Par ailleurs, une étude comparant les patients en syndrome de détresse respiratoire aiguë avec et sans COVID-19 a montré que le risque d'embolie pulmonaire est augmenté d'un facteur de 6,2 chez les patients COVID-19 [181]. L'infection au SARS-COV-2 peut ainsi prédisposer les patients à une maladie thrombotique, tant sur la circulation veineuse qu'artérielle, en raison d'une inflammation excessive, d'une activation plaquettaire, d'un dysfonctionnement endothélial et d'une stase.

En effet, les données de la littérature indiquent que les patients hospitalisés pour COVID-19 présentent un risque élevé de survenue de Maladie Thrombo-embolique Veineuse (MTEV). La prévalence rapportée de la MTEV chez les patients hospitalisés en secteur conventionnel ou admis en unité de soins intensifs (USI) varie de 1 à 37% selon les études. Dans une méta-analyse récente qui synthétise les données de 66 études de cohorte (n=28173 patients ; âge moyen=63 ans), la

prévalence de la MTEV était de 7,9% chez les patients COVID-19 hospitalisés en secteur clinique et de 22,7% chez les patients admis en USI.

La prévalence de l'embolie pulmonaire était de 3,5 % chez les patients hospitalisés en secteur clinique et de 13,7% chez les patients admis en USI [182].

## **7. Impact de COVID-19 sur la stratégie oncologique.**

L'étude de l'hôpital Gustave Roussy a permis d'évaluer cet impact global de la COVID-19 sur le traitement du cancer dans l'ensemble de la cohorte.

En effet, Les résultats d'une évaluation post-COVID-19 au premier mois étaient disponibles pour 146 patients : 75 % ont déclaré des symptômes persistants d'asthénie, 42 % ont déclaré une dyspnée à l'effort et 30 % ont déclaré une toux. Parmi les 141 patients pour lesquels des informations étaient disponibles, 87 (62 %) avaient déjà repris ou étaient en attente d'un traitement spécifique contre le cancer.

(tableau 3), ce qui n'a entraîné aucun changement dans la gestion des soins oncologiques pour 51 patients (29 %). Parmi ceux-ci, 28 patients étaient sous surveillance avant COVID-19 et le sont toujours, ainsi que 22 patients avec un traitement oncologique ou hématologique en cours pour lesquels COVID-19 n'a pas eu d'impact sur les traitements en cours. Chez 73 patients (41 %), le diagnostic de COVID-19 a induit un retard mais aucun changement de stratégie, avec un retard médian de 20 j (écart interquartile (IQR) : 12-30 j) pour la thérapie systémique et 28 j (IQR : 22-44 j) pour la chirurgie ou les techniques ablatives.

Un changement dans la gestion des soins oncologiques (comme l'anticipation de la chirurgie ou le passage à la radiothérapie) a été signalé chez 4 % des patients, et un changement dans la thérapie systémique a été signalé chez 4 % des patients. La maladie COVID-19 a entraîné l'arrêt du traitement anticancéreux chez 4 % des patients pour la stratégie de surveillance uniquement. Parmi les patients ayant subi un impact



quelconque (retard, changement ou fin de traitement), 78 % de ces changements étaient liés à COVID-19, 18 % étaient liés à la progression sous-jacente du cancer et 4 % étaient liés à la toxicité du traitement anticancéreux. Parmi les 11 patients qui ont été diagnostiqués avec COVID-19 alors qu'ils suivaient une radiothérapie en cours, quatre ont connu une interruption du plan de radiothérapie, et parmi les huit patients dont la radiothérapie était prévue au moment du diagnostic de COVID-19, trois ont vu le début de leur traitement de radiothérapie retardé de plus de 7 jours.

Dans notre série nous avons opté à un retour à la même stratégie thérapeutique.

# CONCLUSION

L'apparition de la pandémie de SARS-CoV-2 a submergé les systèmes de soins de santé de nombreux pays. La présentation clinique du CoV-2 du SRAS varie entre un syndrome subclinique, pseudo-grippal ou une pneumonie grave avec défaillance multi-viscérale évoluant vers le décès.

Les patients atteints de cancer sont connus pour être plus fragiles vis-à-vis des infections.

D'ailleurs, les premiers rapports ont suggéré que les patients atteints de cancer pourraient être plus susceptibles d'être infectés par le virus du SARS-CoV-2 et ils courraient un risque plus élevé de développer des événements graves. Ceci résulterait d'une combinaison de variant notamment les caractéristiques démographiques des patients, le terrain d'immunodépression causé par le cancer lui-même ou encore les traitements anti-cancéreux.

La pandémie du covid-19 a des conséquences sur l'organisation des structures de soin en oncologie qui peuvent avoir des conséquences directes sur l'état des patients.

# RESUME

## Résumé

**INTRODUCTION :** Depuis que l'infection respiratoire au SARS-CoV-2 (COVID-19) a été identifiée comme une pandémie mondiale, les systèmes de santé ont été mis à rude épreuve, notamment en ce qui concerne les populations vulnérables comme les patients atteints de cancer. Cette étude vise à évaluer l'impact de l'infection chez les patients atteints de cancer.

**METHODES :** Dans cette étude rétrospective descriptive menée à l'hôpital Moulay Ismail de Meknes, nous avons inclus des patients atteints de cancer infectés par le SARS-CoV-2. Les données ont été recueillies à partir de dossiers médicaux de la période étalée entre Avril 2020 et Octobre 2020.

**RESULTATS :** Au total, nous avons inclus 21 patients atteints de cancer et infectés par le SARS-CoV-2.

13 (61 %) des patients étaient des hommes. L'âge médian était de 56 ans et 61% des patients avaient d'autres comorbidités. Les types de cancers les plus fréquents de notre série étaient le cancer du sein (28 %), suivi du cancer du poumon (24%) puis les cancers gastro-intestinaux (18%). Notre série présentait les caractéristiques cliniques suivantes : Fièvre (n=8 ; 38%), toux sèche (n=11 ; 52%) et dyspnée (n=8 ; 38%) ainsi qu'une lymphopénie (n= 9 ; 43 %), taux élevé de protéine C réactive (n=13 ; 62%). 28% de nos patients (n=6) présentait des lésions pulmonaires étendues à l'imagerie thoracique. Dans notre étude, 57% des patients ont été hospitalisés, des événements graves sont survenus chez 33% des patients et le taux de mortalité était de 28,6%.

**CONCLUSION :** Les patients atteints de cancer présentent une détérioration rapide de leur état suite à l'infection par la COVID-19. Nos résultats suggèrent que la mortalité semble être principalement imputable à l'âge, au sexe, aux comorbidités ainsi qu'au type et stade de cancer. Des mesures de restriction sanitaires ainsi qu'une bonne organisation des structures de soin seraient une étape élémentaire dans la prévention de l'infection au SARS-CoV-2.

## ABSTRACT :

**INTRODUCTION:** Since the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) was identified as a global pandemic, health

systems have been severely strained, particularly affecting vulnerable populations such as patients with cancer. This study aims to assess the impact of the infection in cancer patients.

**METHODS:** In this descriptive retrospective study, we included cancer patients infected with SARS-CoV-2. Data were collected from medical records from April 2020 to October 2020.

**RESULTS:** A total of 21 cancer patients infected with SARS-COV-2 were included. 13 (61%) of the patients were male. The median age was 56 years and 61% of patients had other comorbidities. The most common types of cancers in our series were breast cancer (28%), followed by lung cancer (24%) and gastrointestinal cancers (18%). Our series had the following clinical features: Fever (n=8; 38%), dry cough (n=11; 52%) and dyspnea (n=8; 38%) as well as lymphopenia (n=9; 43%), high level of C-reactive protein (n=13; 62%). 28% of our patients (n=6) had extensive lung lesions on chest imaging. In our study, 57% of patients were hospitalized, 33% patients developed severe events and the mortality rate was 28.6%.

**CONCLUSION:** Cancer patients experience a rapid deterioration of their condition following COVID-19 infection. Our results suggest that mortality appears to be primarily attributable to age, gender, comorbidities, and cancer type and stage. Sanitary restriction measures and well-organized care structures would be a basic step in preventing SARS-CoV-2 infection.

## ملخص:

### المقدمة:

منذ ان تم اعتماد عدوى الجهاز التنفسي بالفيروس سارس كوفيد 19 كوباء عالمي ,ومنظمة الصحة العالمية في اختبار صعب وبالأخص فيما يتعلق بالأشخاص ذوي المناعة الضعيفة على وجه الخصوص مرضى السرطان .

### الطرق والمعدات :

هذه الدراسة استرجاعية ووصفية ولقد اعتمدنا فيها المرضى المصابين بالسرطان والذين تعرضوا للعدوى بالفيروس سارس كوفيد تم استجماع المعلومات من الملفات الطبية خلال الفترة المتراوحة بين شهر ابريل وشهر اكتوبر لسنة 2020.

### النتائج:

في المجموع تم اعتماد 21 حالة من المصابين بالسرطان والعدوى الفيروسي في نفس الوقت 13 (61%) من المصابين كانوا ذكور. متوسط أعمارهم 56 عام و 61 يعانون من امراض أخرى. المرض السرطاني الأكثر شيوعا في دراستنا كان سرطان الثدي بنسبة 28 ,متبوعا بسرطان الرئتين بنسبة 24 ومن ثم سرطان الجهاز الهضمي بنسبة 18 .

دراستنا تحمل الأعراض السريرية التالية: الحمى (8حالات بنسبة 38%) السعال الجاف (11 حالة بنسبة 52%) ضيق التنفس (8 حالات بنسبة 38%) وأيضا نقص في الكريات اللفافية (9حالات بنسبة 43%) , بالإضافة الى ارتفاع في بروتين الالتهاب (عدد 13حالة بنسبة 62% ) .28% من مرضانا (عدد6 حالات) يحملون تضرر رئوي ممتد في التصوير الصدري .

في دراستنا % 57 من المرضى تم ادخالهم للمشفى , مضاعفات وتطورات حادة وخطيرة تعرض لها 33% من المرضى مع نسبة الوفيات وصلت الى % 28,6.

### الاستنتاج:

المرضى المصابين بالسرطان تتضاعف وتساء حالاتهم بسرعة نتيجة لأصابتهم بالعدوى الفيروسي كوفيد 19 . نتائجنا تدل على أن الوفاة تعتمد بشكل أساسي على العمر، الجنس، والأمراض الأخرى المشتركة وأيضا على نوع والمرحلة التطورية الواصل اليها السرطان.

تدابير التقييد الصحية والتنظيم الفعال للمركبات العلاجية ستكون خطوة مهمة للوقاية من العدوى الفيروسي ب فيروس سارس كوفيد 19.

**ANNEXE 1 :****PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION AU SARS-COV 2 EN FONCTION DE LA GRAVITÉ DU TABLEAU CLINIQUE**

		Forme légère	Forme modérée	Forme sévère	Forme critique
Pneumonie		Absente	Légère à modérée	Sévère	Hypoxémiante
FC (b/min)		Normale	≥ 90	≥ 100	> 100 ou < 50
Syndrome grippal		+	+	+	+++
Asthénie		+	++	++	+++
Signes respiratoires	FR (c/min)	12 – 20	20 – 29	≥ 30	> 30 ou < 10
	Signes de lutte	Absents	+	++	+++
	SpO2 AA (%)	≥ 95	90 – 95	≥ 90	< 90
	Oxygénothérapie	Non nécessaire	< 6 l/min Lunettes	6 – 10 l/min MHC / OHD / VNI	OHD / VNI / VM ± ECMO
SDRA	PaO2/FiO2 ou SpO2/FiO2	Non indiqué	Non nécessaire	< 300 mmHg	< 200 mmHg
TDM thoracique		Non indiquée	Atteinte 10 – 25 %	Atteinte 25 – 50 %	Atteinte ≥ 50 %
Q-SOFA		0	< 2	≥ 2	≥ 2
Défaillance d'organes (DO)		Absente	1 DO Modérée (rénale, hépatique ou cardiovasculaire)	2 DO (respiratoire, rénale, hépatique, neurologique ou cardiovasculaire)	> 2 DO ± CIVD
Comorbidités		Absentes	Présentes & équilibrées	Présentes & non équilibrées ou instables	Présentes & non équilibrées ou instables
Inflammation	CRP (mg/l)	Normale	< 40	40 – 100	> 100
Hémostase	TP (%)	Normal	60 – 70	< 60	< 50
	D-Dimères (g/l)	Normaux	≥ 1	≥ 1	≥ 2
	Fibrinogène	Normal	4 – 8	> 8	> 8
NFS	Leucocytes/mm <sup>3</sup>	Normaux	< 10 000	< 10 000	< 10 000
	Lymphocytes	Normaux	< 400	< 400	< 400
Lactates		< 2	≥ 2	≥ 2	≥ 4
<b>Orientation</b>		Traitement à domicile	Service COVID sous oxygène	USI	Réanimation
Oxygénation		Non indiquée	Lunettes	MHC / OHD / CPAP / VNI	VNI / VM ± ECMO
Anticoagulation		HBPM préventive	HBPM curative (HNF si DFG < 15)	HBPM curative (HNF si DFG < 15)	HBPM curative (HNF si DFG < 15)
Aspirine		100 mg/j Sauf CI	100 mg/j Sauf CI	100 mg/j Sauf CI	100 mg/j Sauf CI
Corticothérapie		Non indiquée	DEXA 6 mg/j MPr 40 mg x 2/j Pr 40 mg/j HSHC 50 mg x 3/j	DEXA 6 mg/j MPr 40 mg x 2/j Pr 40 mg/j HSHC 50 mg x 3/j	DEXA 6 mg/j MPr 40 mg/j Pr 40 mg/j HSHC 50 mg x 3/j
Antiviraux & apparentés		Hydroxychloroquine + Azithromycine	Hydroxychloroquine + Azithromycine	Discuter Hydroxychloroquine + Azithromycine	Non indiqués
Anti-interleukine 6		Non indiqué	Tocilizumab	Tocilizumab	Non indiqué
Vitaminothérapie		Zinc / Vit C / Vit D	Zinc / Vit C / Vit D	Zinc / Vit C / Vit D	Zinc / Vit C / Vit D
Antibiotiques		Non indiqués	Non indiqués	Non indiqués sauf surinfection	Non indiqués sauf surinfection
Décubitus ventral		Non indiqué	À discuter	Oui si tolérable	Oui
Nutrition / Hydratation		+++	+++	+++	+++



**ANNEXE 2 :****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 7jours.

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

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

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

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

**7. Critères de transfert en réanimation**

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

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

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

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Acute, S., Syndrome, R. & Disease, C. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques Notes méthodologiques et limites. **2**, (2020).
2. Nidovirales, O. Astrid Vabret – Meriadeg Ar Guilh. (2012).
3. Bergmann, C. C. & Silverman, R. H. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve. Clin. J. Med.* **87**, 1-7 (2020).
4. Wong, G. *et al.* MERS, SARS, and Ebola: The Role of Super-Spreaders in Infectious Disease. *Cell Host Microbe* **18**, 398-401 (2015).
5. Weiss, S. R. & Leibowitz, J. L. Coronavirus pathogenesis. in *Advances in Virus Research* (2011). doi:10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2.
6. Weiss, S. R. & Navas-Martin, S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* (2005) doi:10.1128/mmbr.69.4.635-664.2005.
7. Dossier scientifique Les coronavirus humains. (2020).
8. Fadaka, A. O. *et al.* Understanding the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of SARS-CoV-2. *J. Int. Med. Res.* **48**, 1-23.
9. Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* (2019) doi:10.1038/s41579-018-0118-9.
10. Tratner, I. SRAS : 1 . Le virus. (2003).
11. AlBarrak, A. M., Stephens, G. M., Hewson, R. & Memish, Z. A. Recovery from severe novel coronavirus infection. *Saudi Med. J.* **33**, 1265-1269 (2012).
12. Zhu, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **382**, 727-733 (2020).
13. Wu, Y. *et al.* SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* **395**, 949-950 (2020).
14. Contini, C. *et al.* The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern. *J. Infect. Dev. Ctries.* **14**, 254-264 (2020).

15. Lam, T. T. Y. *et al.* Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* **583**, 282–285 (2020).
16. Zhou, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).
17. Sansonetti, P. P. Covid-19 ou la chronique d'une émergence annoncée. *Respects73.Fr* (2020).
18. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Map. *Johns Hopkins Coronavirus Resource Center–Johns Hopkins University & Medicine* (2020).
19. Wrapp, D. *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (80-. ).* **367**, 1260–1263 (2020).
20. Ou, X. *et al.* Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat. Commun.* (2020) doi:10.1038/s41467-020-15562-9.
21. Gralinski, L. E. & Menachery, V. D. Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* **12**, 1–8 (2020).
22. Xu, X. *et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* **63**, 457–460 (2020).
23. De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D. & Munster, V. J. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* **14**, 523–534 (2016).
24. Zhang, T., Wu, Q. & Zhang, Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr. Biol.* (2020) doi:10.1016/j.cub.2020.03.022.
25. Kuba, K. *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* (2005) doi:10.1038/nm1267.

26. Shang, J. *et al.* Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2020) doi:10.1073/pnas.2003138117.
27. Wang, Q. *et al.* Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell* **181**, 894–904.e9 (2020).
28. Tai, W. *et al.* Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell. Mol. Immunol.* (2020) doi:10.1038/s41423-020-0400-4.
29. Tang, S. *et al.* Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ. Int.* **144**, (2020).
30. Priyanka, Choudhary, O. P., Singh, I. & Patra, G. Aerosol transmission of SARS-CoV-2: The unresolved paradox. *Travel Medicine and Infectious Disease* vol. 37 (2020).
31. van Doremalen, N. *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/nejmc2004973.
32. (WHO), W. H. O. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. *Geneva World Heal. Organ.* (2020).
33. Li, Y. Y., Wang, J. X. & Chen, X. Can a toilet promote virus transmission? From a fluid dynamics perspective. *Phys. Fluids* **32**, (2020).
34. Hoffmann, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* (2020) doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
35. Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L. & Lu, S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* vol. 10 102–108 (2020).

36. Lan, J. *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* (2020) doi:10.1038/s41586-020-2180-5.
37. Yan, R. *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* (80-. ). (2020) doi:10.1126/science.abb2762.
38. Li, W. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* (2003) doi:10.1038/nature02145.
39. Li, Y., Zhou, W., Yang, L. & You, R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacological Research* (2020) doi:10.1016/j.phrs.2020.104833.
40. Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S. & Li, F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J. Virol.* **94**, (2020).
41. Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L. & Richier, Q. COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *Revue de Medecine Interne* vol. 41 375-389 (2020).
42. Jin, Y. H. *et al.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil. Med. Res.* **7**, (2020).
43. Guo, Y. R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Military Medical Research* (2020) doi:10.1186/s40779-020-00240-0.
44. Han, Y. & Yang, H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J. Med. Virol.* **92**, 639-644 (2020).
45. Li, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1199-1207 (2020).

46. Pan, X. *et al.* Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 410–411 (2020).
47. Hoehl, S. *et al.* Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1278–1280 (2020).
48. Rothe, C. *et al.* Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N. Engl. J. Med.* **382**, 970–971 (2020).
49. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).
50. Plaçais, L. & Richier, Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *La Rev. Médecine Interne* **41**, 308–318 (2020).
51. Wang, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA – J. Am. Med. Assoc.* **323**, 1061–1069 (2020).
52. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. (2020).
53. Lechien, J. R. *et al.* Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J. Intern. Med.* **288**, 335–344 (2020).
54. Hui, D. S. Epidemic and Emerging Coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome). *Clin. Chest Med.* **38**, 71–86 (2017).
55. Cao, Y., Liu, X., Xiong, L. & Cai, K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* **92**, 1449–1459 (2020).

56. Mao, L. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* **77**, 683–690 (2020).
57. Lechien, J. R. *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* **277**, 2251–2261 (2020).
58. Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D. & Vardeny, O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* **5**, 831–840 (2020).
59. Boussadani Badre, E. *et al.* PANDEMIE COVID 19: IMPACT SUR LE SYSTEME CARDIOVASCULAIRE. DONNEES DISPONIBLES AU 1er Avril 2020. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris).* (2020).
60. Grillet, F., Behr, J., Calame, P., Aubry, S. & Delabrousse, E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology* **296**, E186–E188 (2020).
61. Sachdeva, M. *et al.* Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J. Dermatol. Sci.* **98**, 75–81 (2020).
62. Marzano, A. V. *et al.* Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, 280–285 (2020).
63. Kuo, I. C. & O'Brien, T. P. COVID-19 and ophthalmology: An underappreciated occupational hazard. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **41**, 1207–1208 (2020).
64. NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. *Nih* **2019**, 130 (2020).
65. Wong, S. H., Rashid, †, Lui, N. S. & Sung, J. J. Covid-19 and the digestive system. (2020) doi:10.1111/jgh.15047.



66. Peretto, G., Sala, S. & Caforio, A. L. P. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur. Heart J.* **41**, 2124–2125 (2020).
67. Xie, X. *et al.* Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* **296**, E41–E45 (2020).
68. Li, Y. *et al.* Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J. Med. Virol.* **92**, 903–908 (2020).
69. Notomi, T. *et al.* Notomi et al LAMP.pdf. *Nucleic Acids Res.* **28**, e63 (2000).
70. Huang, P. *et al.* A rapid and specific assay for the detection of MERS-CoV. *Front. Microbiol.* **9**, 1–9 (2018).
71. Cao, Z. *et al.* Visual detection of West Nile virus using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with a vertical flow visualization strip. *Front. Microbiol.* **7**, 1–9 (2016).
72. Chotiwan, N. *et al.* *viruses.* **9**, (2017).
73. Li, H. *et al.* Survey and visual detection of Zaire ebolavirus in clinical samples targeting the nucleoprotein gene in Sierra Leone. *Front. Microbiol.* **6**, 1–7 (2015).
74. Et Diagnostic Biologique. (2020).
75. Fiche\_Pedago\_Tests\_Serologiques. (2020).
76. Guo, L. *et al.* Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* **71**, 778–785 (2020).
77. Wu, C. *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.* **180**, 934–943 (2020).
78. Ducray, V. *et al.* Chest CT for rapid triage of patients in multiple emergency departments during COVID-19 epidemic: experience report from a large French university hospital On behalf of COVID-Outcomes-HCL Consortium. doi:10.1007/s00330-020-07154-4.

79. Wu, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China Supplemental content. *JAMA Intern Med* **180**, 934–943 (2020).
80. Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* **395**, 1054–1062 (2020).
81. Chen, T. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ* **368**, 1–14 (2020).
82. No Title. *Clinical Presentation of People with SARS-CoV-2 Infection* <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-presentation/>.
83. Covid-19, faire face à une crise sanitaire inédite dossier. (2020) doi:10.1016/j.actpha.2020.08.007.
84. Vincent, M. J. *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* **2**, 1–10 (2005).
85. Uzunova, K., Filipova, E., Pavlova, V. & Vekov, T. Insights into antiviral mechanisms of remdesivir, lopinavir/ritonavir and chloroquine/hydroxychloroquine affecting the new SARS-CoV-2. *Biomedicine and Pharmacotherapy* vol. 131 (2020).
86. Gautret, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* **56**, 105949 (2020).
87. Parra-Lara, L. G., Martínez-Arboleda, J. J. & Rosso, F. Azithromycin and SARS-CoV-2 infection: Where we are now and where we are going. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **22**, 680–684 (2020).
88. Horby, P. *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020.07.15.20151852 (2020).

89. Bakheit, A. H. H., Al-Hadiya, B. M. H. & Abd-Elgalil, A. A. *Azithromycin. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* vol. 39 (2014).
90. Juurlink, D. N. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *Cmaj* **192**, E450-E453 (2020).
91. Arshad, S. *et al.* Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* **97**, 396-403 (2020).
92. Damle, B., Vourvahis, M., Wang, E., Leaney, J. & Corrigan, B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin. Pharmacol. Ther.* **108**, 201-211 (2020).
93. Russo, V. *et al.* Effect of Triple Combination Therapy With Lopinavir-Ritonavir, Azithromycin, and Hydroxychloroquine on QT Interval and Arrhythmic Risk in Hospitalized COVID-19 Patients. *Front. Pharmacol.* **11**, 1-6 (2020).
94. Pani, A., Lauriola, M., Romandini, A. & Scaglione, F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int. J. Antimicrob. Agents* **56**, 106053 (2020).
95. Voisin, O. *et al.* Acute QT Interval Modifications During Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment in the Context of COVID-19 Infection. *Mayo Clin. Proc.* **95**, 1696-1700 (2020).
96. Croxtall, J. D. & Perry, C. M. LopinavirRitonavir: A review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs* **70**, 1885-1915 (2010).
97. Jeon, S. *et al.* Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* **64**, (2020).
98. Martinez, M. A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* **64**, 1-18 (2020).

99. Cao, B. *et al.* A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe covid–19 [published online ahead of print March 18, 2020]. *N Engl J Med* doi:10.1056/NEJMoa2005312.
100. Li, Y. *et al.* Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID–19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med* (2020) doi:10.1016/j.medj.2020.04.001.
101. Grein, J. *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid–19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2327–2336 (2020).
102. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS–5734) is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. (2020).
103. Liang, C. *et al.* A promising antiviral candidate drug for the COVID–19 pandemic: A mini–review of remdesivir. *Eur. J. Med. Chem.* **201**, 112527 (2020).
104. Tchesnokov, E. P., Feng, J. Y., Porter, D. P. & Götte, M. Mechanism of inhibition of ebola virus RNA–dependent RNA polymerase by remdesivir. *Viruses* **11**, 1–16 (2019).
105. Ferner, R. E. & Aronson, J. K. Remdesivir in covid–19. *BMJ* **369**, 1–2 (2020).
106. Wang, Y. *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* **21**, 1–11 (2020).
107. Beigel, J. H. *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid–19 — Final Report. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1813–1826 (2020).
108. Wang, Y. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID–19: a randomised, double–blind, placebo–controlled, multicentre trial. *Lancet* **395**, 1569–1578 (2020).
109. Norrie, J. D. Remdesivir for COVID–19: challenges of underpowered studies. *Lancet* **395**, 1525–1527 (2020).

110. Ko, W. C. *et al.* Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int. J. Antimicrob. Agents* **55**, 105933 (2020).
111. Li, Z. *et al.* Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. *Drug Discov. Ther.* **14**, 73–76 (2020).
112. Klopfenstein, T. *et al.* Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med. Mal. Infect.* **50**, 397–400 (2020).
113. Klopfenstein, T. *et al.* Impact of tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients. *Int. J. Infect. Dis.* **99**, 491–495 (2020).
114. Luo, P. *et al.* Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J. Med. Virol.* **92**, 814–818 (2020).
115. Liu, F. *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.* **127**, 104370 (2020).
116. Mair-Jenkins, 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. *J. Infect. Dis.* **211**, 80–90 (2015).
117. Estcourt, L. J. & Roberts, D. J. Convalescent plasma for covid-19. *BMJ* **370**, 1–2 (2020).
118. Channappanavar, R. *et al.* Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe* **19**, 181–193 (2016).
119. Siddiqi, H. K. & Mehra, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J. Hear. Lung Transplant.* **39**, 405–407 (2020).
120. Zheng, S. *et al.* (No Title). doi:10.1136/bmj.m1443.

121. Bikdeli, B. *et al.* COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **75**, 2950-2973 (2020).
122. Middeldorp, S. *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1995-2002 (2020).
123. Hsr, C. S. *et al.* Coronaviridae and SARS-associated. **10**, (2004).
124. Tang, N. *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1094-1099 (2020).
125. Iba, T. *et al.* Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J. Thromb. Haemost.* **17**, 1989-1994 (2019).
126. Wang, J. *et al.* Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1752-1755 (2020).
127. Russell, C. D., Millar, J. E. & Baillie, J. K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* **395**, 473-475 (2020).
128. Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Thomas, C. M. & Smith, A. F. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, (2019).
129. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/nejmoa2021436.
130. Dexamethasone for COVID-19: Preliminary findings. *Drug Ther. Bull.* **58**, 133 (2020).
131. Abobaker, A., Alzwi, A. & Alraied, A. H. A. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol. Reports* **72**, 1517-1528 (2020).

132. te Velthuis, A. J. W. *et al.* Zn<sup>2+</sup> inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* **6**, 1–11 (2010).
133. Pal, A. *et al.* Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol. Trace Elem. Res.* (2020) doi:10.1007/s12011-020-02437-9.
134. 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.anism.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>.
135. De, N. M. A NNALES MAROCAINES DE MÉDECINE D ’ URGENCE ET DE RÉANIMATION. (2020).
136. Ranieri, V. M. *et al.* Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA – J. Am. Med. Assoc.* **307**, 2526–2533 (2012).
137. Krähenbühl, M., Oddo, M., Piquilloud, L. & Pantet, O. COVID-19 : Prise en charge aux soins intensifs. *Rev. Med. Suisse* **16**, 863–868 (2020).
138. Alhazzani, W. *et al.* *Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. *Intensive Care Medicine* vol. 46 (Springer Berlin Heidelberg, 2020).
139. Cinesi Gómez, C. *et al.* Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Med. Intensiva* **44**, 429–438 (2020).
140. Papazian, L. *et al.* Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* **42**, 1336–1349 (2016).
141. Frat, J.-P. *et al.* High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2185–2196 (2015).

142. Kang, B. J. *et al.* Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.* **41**, 623–632 (2015).
143. Pneumologie, S. De. Sorbonne Université, INSERM, UMRS1158.
144. Dai, M. *et al.* Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* **10**, 783 (2020).
145. Toffart, A. C. *et al.* IFCT-1702 IMPACT-SEPSIS Impact d'un événement infectieux significatif sur le pronostic des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancées traités par chimiothérapie de 1re ligne. *Rev. Mal. Respir.* **36**, A37–A38 (2019).
146. Bitterman, R. *et al.* Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, (2018).
147. Jazieh, A. R., Alenazi, T. H., Alhejazi, A., Al Safi, F. & Al Olayan, A. Outcome of oncology patients infected with coronavirus. *J. Glob. Oncol.* **6**, 471–475 (2020).
148. Laroumagne, S. *et al.* Incidence et caractéristiques des colonisations des voies respiratoires lors du diagnostic de cancer bronchique: Étude rétrospective de 388 cas. *Rev. Mal. Respir.* **28**, 328–335 (2011).
149. Yang, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **94**, 91–95 (2020).
150. Abdihamid, O., Cai, C., Kapesa, L. & Zeng, S. The landscape of COVID-19 in cancer patients: Prevalence, impacts, and recommendations. *Cancer Manag. Res.* **12**, 8923–8933 (2020).
151. Tekampe, J. *et al.* Risk of COVID-19 in patients with cancer. *Psychother. Psychosom.* **86**, 99–107 (2020).
152. Wang, H. & Zhang, L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* **21**, e181 (2020).



153. Istituto Superiore di Sanità, (ISS). Characteristics of SARS–CoV–2 patients dying in Italy Report based on available data on December 2nd , 2020. 4–8 (2020).
154. Thoracique, A. M. d'Oncologie. Propositions de la Prise en Charge du Cancer du Poumon Non à Petites Cellules Durant la Pandémie du Covid 19 au Maroc. 1–11 (2020).
155. Grellety, T. *et al.* SARS–CoV–2/COVID 19 Infection and Solid Cancers: Synthesis of Recommendations for Health Professionals. *Bull. Cancer* **107**, 400–402 (2020).
156. El Amrani, M., Truant, S. & Turpin, A. COVID 19 and cancer: What are the consequences of the cancer care reorganization? *Bull. Cancer* **107**, 538–540 (2020).
157. Rais, G., Amaoui, B., Lahlou, L., Ouazni, M. & Fares, S. Spécificités de la réorganisation de la prise en charge des patients cancéreux au cours de la pandémie COVID–19 dans un centre régional d'oncologie au Maroc. *Pan Afr. Med. J.* **35**, (2020).
158. Phillips, L. *et al.* Successful management of SARS–CoV–2 acute respiratory distress syndrome and newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv.* **4**, 4358–4361 (2020).
159. Fakir, Y. El *et al.* Covid 19 : Recommandations scientifiques et conseils de gestion de De l'Activité De Radiologie. 1–6 (2020).
160. Chen, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **395**, 507–513 (2020).
161. Desai, A., Sachdeva, S., Parekh, T. & Desai, R. COVID–19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta–Analysis. *JCO Glob. Oncol.* 557–559 (2020) doi:10.1200/go.20.00097.
162. Liang, W. *et al.* Cancer patients in SARS–CoV–2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* **21**, 335–337 (2020).

163. Hsu, S. H. & Wang, S. The debate in Hospice Care. *J. Oncol. Pract.* **4**, 153–157 (2020).
164. Xia, Y., Jin, R., Zhao, J., Li, W. & Shen, H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol.* **21**, e180 (2020).
165. Robinson, A. G., Gyawali, B. & Evans, G. COVID-19 and cancer: do we really know what we think we know? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **17**, 386–388 (2020).
166. Hung, Y. H. *et al.* Alternative roles of STAT3 and MAPK signaling pathways in the MMPs activation and progression of lung injury induced by cigarette smoke exposure in ACE2 knockout mice. *Int. J. Biol. Sci.* **12**, 454–465 (2020).
167. Mehta, V. *et al.* Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov.* **10**, 935–941 (2020).
168. Zhang, L. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann. Oncol.* **31**, 894–901 (2020).
169. Stroppa, E. M. *et al.* Coronavirus disease-2019 in cancer patients. A report of the first 25 cancer patients in a western country (Italy). *Futur. Oncol.* **16**, 1425–1432 (2020).
170. Lee, L. Y. W. *et al.* COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* **21**, 1309–1316 (2020).
171. Dai, M. *et al.* Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: A multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* **10**, 783 (2020).
172. Garassino, M. C. *et al.* COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol.* **21**, 914–922 (2020).

173. Chouaid, C. Lung cancer in the COVID-19 era. *Rev. des Mal. Respir. Actual.* **12**, 2S378–2S382 (2020).
174. Lee, L. Y. W. *et al.* COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: A prospective cohort study. *Lancet* **395**, 1919–1926 (2020).
175. Ma, J., Yin, J., Qian, Y. & Wu, Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *J. Infect.* **81**, 318–356 (2020).
176. Ma, J., Yin, J., Qian, Y. & Wu, Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *J. Infect.* **81**, 318–356 (2020).
177. Albiges, L. *et al.* Determinants of the outcomes of patients with cancer infected with SARS-CoV-2: results from the Gustave Roussy cohort. *Nat. Cancer* **1**, 965–975 (2020).
178. Chen, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **395**, 507–513 (2020).
179. Kuderer, N. M. *et al.* Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* **395**, 1907–1918 (2020).
180. Huang, Y. *et al.* Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* **18**, 195–203 (2018).
181. Helms, J. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine* vol. 46 1089–1098 (2020).
182. Horsted, F., West, J. & Grainge, M. J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine* vol. 9 (2012).



تعفنات الجهاز التنفسي بفيروس SARS-CoV-2 لدى مرضى السرطان  
تجربة المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس

(بصدد 21 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/22

من طرف

الآنسة هدى دحماني

المزداة في 1994/12/02 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

SARS-CoV-2 - كوفيد-19 - سرطان - تعفنات الجهاز التنفسي

اللجنة

الرئيس والمشرف

السيد محمد الفتوحى

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد عزيز بازين

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد علي زينبي

أستاذ مبرز في الطب الداخلي

السيد خالد الحمادي

أستاذ مبرز في علم المناعة

السيد فؤاد عطواني

أستاذ مبرز في الجراحة الصدرية

الأعضاء