



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N° 006

**Covid 19 à l'hôpital Militaire Avicenne
de Marrakech Maroc
Bases virologiques, épidémiologiques,
cliniques et évolutives**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/01/2021

PAR

Mlle. Houda ELMADKOURI

Née Le 19 Septembre 1994 à Marrakech

Médecin interne au CHU MOHAMMED VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Covid 19 – SARS-CoV-2–Maroc – Diagnostic –Traitement–Evolution –
Immunisation

JURY

Mme. N. TASSI
Professeur de Maladies Infectieuses
M. M. ZYANI
Professeur de Médecine Interne
M. Y. ELKAMOUNI
Professeur de Microbiologie–Virologie
M. H. QACIF
Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

RAPPORTEUR

} **JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت علي وعلى والدي
وأن أعمل صالحا ترضاه
وأصلح لي في ذريتي إني تبت
إليك وإني من المسلمين"
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,

Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades
sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

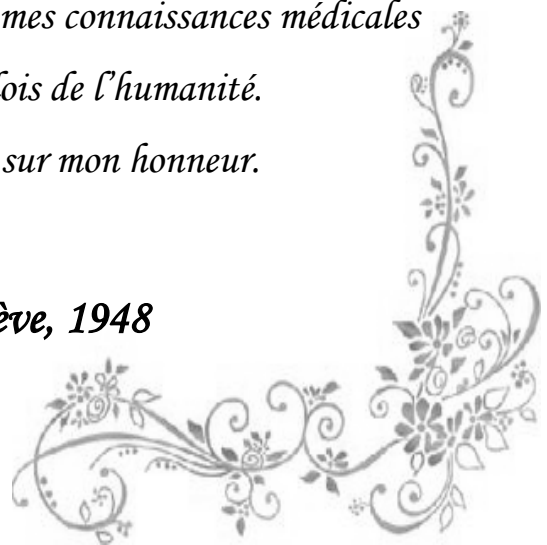
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	JALAL Hicham	Radiologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSEI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie

AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne

ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie – pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino – Laryngologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo – phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo – phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	EL-QADIRY Rabi	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique

AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie – virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie – réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie – pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie – orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro – entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie – mycologie

EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRÊTÉE LE 01/10/2020

DÉDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, L'amour,
le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que*



Je dédie cette thèse... 

A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspirée, qui m'a guidée dans le bon chemin
Louanges et remerciements

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْنِي كَمَا رَحِمْتَ رِبِّيَانِي صَغِير

Je t'aime très fort, mon très cher papa, et j'espère que tu seras toujours fier de moi.

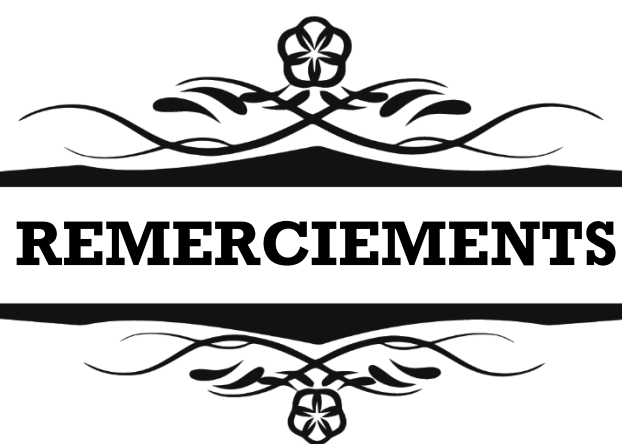
À ma très chère tante LATIFA, son mari Mohamed
Merci pour tous les bons moments. Vous avez toujours été tendres, généreux,
tolérants et formidables. J'espère que vous trouverez dans ce travail
l'expression de ma grande estime et ma profonde affection. Que Dieu vous
garde et vous accorde tout le bonheur et tout le succès du monde.

A ma meilleure amie Douaa El Mejdoubi
C'est avec une immense joie que j'écris ces mots qui me sont très
insuffisants pour exprimer ma reconnaissance envers toi et ta famille. Tu
es une soeur pour moi et non pas une simple amie. Tu as été toujours à mes
coté par ta belle compagnie depuis notre jeune âge. Nous avons tissé une
relation que je peux dire parfaite. Merci infiniment pour cette amitié.

A mes chers ami (e)s Basma, Ibtissame, Halima, Hssane, Leila, Mahjoubia,
Chaïmaa, Sara, Hajar, Jihane, Abderrahim, Abdelkrim, Hicham, Imad
A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs !
Merci d'avoir été là à tous les instants. Je suis honorée de vous avoir dans
ma vie et je vous souhaite tout le bonheur et le succès que vous méritez.

En hommage à notre belle amitié et aux années à venir.
Que notre amitié reste éternelle, que ce lien si spécial que nous avons tissé
au fil du temps soit éternellement incassable.

A tous MES AMIS et collègues et à l'honneur de la 18ème promotion des
internes de Marrakech
Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon
affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis
sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des
souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous
dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.
Que notre fraternité reste éternelle.



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE

PROFESSEUR N.TASSI

Chef de service de Maladies Infectieuses à l'hôpital Arrazi CHU

Mohammed VI

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. J'ai eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal, de votre sagesse et votre bonté. Veuillez, cher maître trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération.

A mon maître et rapporteur de thèse: Pr. M. ZYANI

Chef de service de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne de

MARRAKECH

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement. Vous êtes un homme de science rigoureux, pointilleux et respecté de tous. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles et humaines ne peuvent que susciter ma grande estime. Vous êtes un exemple à suivre, mon exemple. Je vous remercie d'avoir partagé cette épreuve avec moi. Veuillez trouver ici, l'assurance de mon profond respect, ma profonde admiration et ma sincère gratitude d'avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

A mon maître et juge : Pr. H. QACIF

*Professeur du Service de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Avicenne
de Marrakech*

*Je suis particulièrement touchée par la gentillesse avec laquelle vous avez
bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel,
votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines
font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration.
Permettez-moi, cher maître de vous exprimer mon profond respect et ma
haute considération.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR

EL KAMOUNI YOUSSEF

Professeur agrégé de microbiologie-virologie

*Vous me faites un grand honneur en acceptant de vous associer à notre
jury de thèse.*

*J'ai trouvé en vous le conseiller et le guide qui m'a reçue en toute
circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.*

*Vous m'avez toujours réservée le meilleur accueil malgré vos obligations
professionnelles.*

*Votre amabilité, votre compétence, vos qualités humaines et
professionnelles m'inspirent une admiration et un grand respect.*

*Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la
hauteur de vos attentes.*

*Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de ma sincère
reconnaissance et de mon profond respect.*

FIGURES & TABLEAU

Liste des figures :

- Figure 1** : Répartition des patients en fonction de nombre de cas hospitalisé par semaine.
- Figure 2** : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 3** : Répartition des patients selon l'âge.
- Figure 4** : Antécédents des patients hospitalisés.
- Figure 5** : Circonstances de contamination.
- Figure 6** : Répartition des patients selon la durée de la symptomatologie.
- Figure 7** : Répartition des patients en fonction de la forme clinique de l'infection à SARS-CoV-2.
- Figure 8** : Tolérance au traitement.
- Figure 9** : Répartition mondiale du COVID.
- Figure 10** : Arbre phylogénétique et la structure génomique des coronavirus.
- Figure 11** : Cycle de réplication du SARS-CoV-2.
- Figure 12** : Mécanismes physiopathologiques du SARS-CoV-2.
- Figure 13** : Mécanismes proposés de la coagulopathie du covid 19.
- Figure 14** : Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2.
- Figure 15** : Réponse immunitaire du SARS-CoV-2.
- Figure 16** : Phases d'évolution de l'infection à SARS-CoV-2.
- Figure 17** : Manifestations cutanées associées à l'infection par SARS-CoV-2.
- Figure 18** : Lésions ischémiques observés chez certains patients diagnostiqués covid 19.
- Figure 19** : Position correcte de la tête lors de la réalisation d'un prélèvement nasopharyngé.
- Figure 20** : Les étapes de la RT-PCR.
- Figure 21** : Résultat RT-PCR sur le gène E du SARS-CoV-2: A, test positif ($C_t = 20$) ; B, test négatif (absence de fluorescence)
- Figure 22** : Cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection à SARS-CoV-2.
- Figure 23** : Les principales cibles thérapeutiques.
- Figure 24** : Prévention et traitement des complications thrombotiques dans la covid 19.
- Figure 25-26-27** : Aspects scannographiques du covid dans la littérature.

Liste des tableaux:

Tableau I	: Nombre de cas covid 19 colligés par semaine.
Tableau II	: Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.
Tableau III	: Répartition des cas en fonction de la durée de la symptomatologie.
Tableau IV	: Résumé des caractéristiques démographiques et cliniques des patients.
Tableau V	: Nombre de RT-PCR réalisé chez chaque patient pour le diagnostic positif.
Tableau VI	: Taux de LDH chez les patients.
Tableau VII	: Résumé du bilan biologique.
Tableau VIII	: Résultats de la TDM thoracique.
Tableau IX	: Résultats du test de diagnostic rapide initial.
Tableau X	: Durée d'apparition des anticorps.
Tableau XI	: Etat d'immunisation des patients après TDR de contrôle.
Tableau XII	: Traitement responsable d'une mauvaise tolérance en analyse univariée
Tableau XIII	: facteurs de risques démographiques associés au développement d'une pneumonie.
Tableau XIV	: facteurs de risques cliniques associés au développement d'une pneumonie.
Tableau XV	: facteurs de risques paracliniques associés au développement d'une pneumonie.
Tableau XVI	: facteurs de risques thérapeutiques associés au développement d'une pneumonie.
Tableau XVII	: facteurs de risques démographiques associés à une évolution défavorable.
Tableau XVIII	: facteurs de risques cliniques associés à une évolution défavorable.
Tableau XIX	: facteurs de risques paracliniques associés à une évolution défavorable.
Tableau XX	: facteurs de risques thérapeutiques associés à une évolution défavorable.
Tableau XXI	: facteurs de risques démographiques associés au transfert des patients en réanimation.
Tableau XXII	: facteurs de risques cliniques associés au transfert des patients en réanimation.
Tableau XXIII	: facteurs de risques paracliniques associés au transfert des patients en réanimation.
Tableau XXIV	: facteurs de risques thérapeutiques associés au transfert des patients en réanimation.
Tableau XXV	: Facteurs de risque associés à la survie des patients.
Tableau XXVI	: Structure du SARS-CoV-2.
Tableau XXVII	: Protocole de prise en charge thérapeutique chez la femme enceinte.
Tableau XXVIII	: Les caractéristiques épidémiologiques des patients covid dans différents études.
Tableau XXIX	: Les vaccins en phase 3 des essais cliniques.



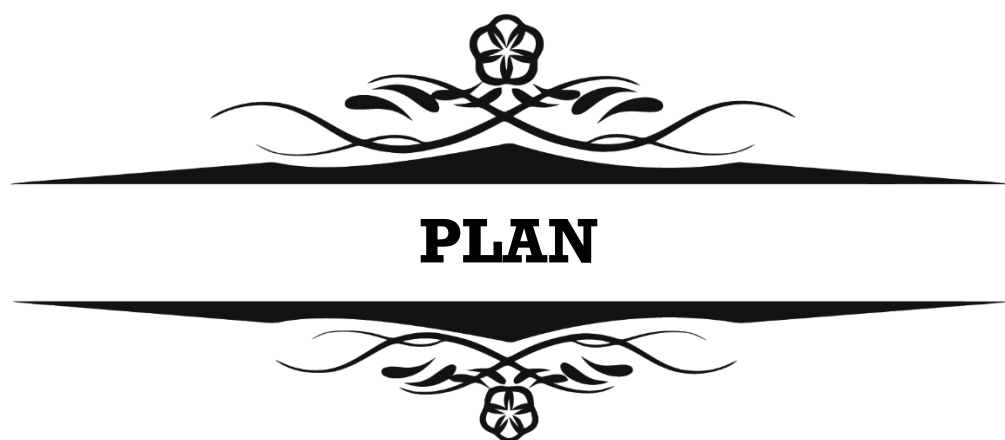
ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations:

OMS	: Organisation mondiale de la santé.
ARN	: Acide ribonucléique.
RT-PCR	: Reverse Transcription-Polymerase chain reaction
Ig	: Immunoglobulin
SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2.
nCoV-2019	: Nouveau Coronavirus 2019.
MERS-CoV	: Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient.
H-CoV	: Coronavirus humains.
NSP2	: Non-structural protein 2.
NSP3	: Non-structural protein 3.
RBD	: Receptor-Binding Domain.
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigu.
NF kB	: Nuclear factor-kappa B
PRR	: Pattern recognition Receptor.
PNN	: Polynucléaire neutrophilie.
RAAS	: Système rénine angiotensine aldostérone.
ACE 2	: L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
ORL	: Otorhinolaryngologie
SpO₂	: Saturation pulsée en oxygène.
ECG	: Electrocardiogramme.
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.
CRP	: Protein C réactive.
LDH	: Lactate déshydrogénase.
TP	: Taux de prothrombine
ASAT	: Aspartate aminotransférase.
ALAT	: Alanine aminotransférase.
ADH	: Hormone antidiurétique.
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay.

LBA	: Lavage broncho-alvéolaire.
ATB	: Aspiration trachéo-bronchique.
ADNc	: ADN complémentaire.
Ac	: Anticorps.
TDR	: Test de diagnostic rapide.
TDM	: Tomodensitométrie.
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique.
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive.
IFN	: Interferon.
OHD	: Oxygénation à haut débit.
VNI	: Ventilation non invasive.
PaO₂	: Pression partielle d'oxygène.
FiO₂	: Fraction inspirée en oxygène.
ATCDs	: Antécédents.
HTA	: Hypertension artérielle.
NFS	: Numération formule sanguine.
HCQ	: Hydroxychloroquine.
AZ	: Azithromycine.
USI	: Unité de soins intensifs.



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	4
I. Type, lieu et période de l'étude	5
II. Patients de l'étude	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
III. Recueil des données	6
IV. Analyse statistique	6
RÉSULTATS	7
I. Résultats descriptives	8
1. Données épidémiologiques	8
2. Antécédents et circonstances de découverte	11
3. Données cliniques	12
4. Données para cliniques	16
5. Traitement	21
6. Surveillance du traitement	22
7. Evolution des patients	23
II. Résultats analytiques	25
1. Facteurs de risque associés au développement d'une pneumonie	25
2. Facteurs de risque associés à une évolution défavorable des patients	30
3. Facteurs de risque associés au transfert des patients en unité de soins intensifs	35
4. Facteurs de risque associés à la survie	39
DISCUSSION	41
I. Epidémiologie	42
1. La distribution mondiale	42
2. La situation au Maroc	43
3. Agent pathogène	45
4. Durée d'incubation	55
5. Contagiosité	55
6. Taux de létalité	65
7. La prévention	65
II. Physiopathologie	61
1. Toxicité virale directe	62
2. Dommages aux cellules endothéliales et thrombo-inflammation	62
3. La réponse immunitaire à SARS-CoV-2	64
4. Dysrégulation du RAAS	68
III. Diagnostic du covid 19	69
1. Diagnostic clinique	69
2. Diagnostic biologique	83
3. Diagnostic radiologique	93
4. Cas particuliers	96

IV. Traitement	100
1. Agents thérapeutiques	101
2. Modalités thérapeutiques	112
3. Objectifs	113
4. Recommandations thérapeutiques de l'OMS	113
5. Recommandations thérapeutiques au Maroc	119
6. Prise en charge des cas particuliers	120
V. Discussions des résultats	123
1. Les caractéristiques épidémiologiques des patients	123
2. Diagnostic clinique	126
3. Diagnostic paraclinique	133
4. Les formes cliniques	141
5. Traitement	143
6. Surveillance	146
7. Facteurs de risque associés au développement des formes sévères et vers une évolution défavorable	148
8. Evolution	154
VI. Perspectives d'avenir	155
1. La vaccination	155
2. Perspectives thérapeutiques	158
 RECOMMANDATIONS	 161
 CONCLUSION	 164
 ANNEXES	 166
 RESUMES	 172
 BIBLIOGRAPHIE	 179



INTRODUCTION



En fin décembre 2019, une série de cas de pneumonie virale provoquée par un nouveau coronavirus est apparue à Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagée sur tous les continents. Ce coronavirus, identifié sur prélèvements des voies aériennes, a été nommé SARS-CoV-2 pour Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 par l'ICTV (International Committee On Taxonomy of Viruses). La maladie qu'il provoque a été dénommée COVID-19 pour Coronavirus Disease 2019 par l'OMS.¹

Rapidement, l'infection se répand en Chine. Le 30 janvier, l'OMS déclare l'infection officiellement comme une urgence de sante publique de portée internationale. La maladie se répand rapidement hors de Chine, et le 25 février, pour la première fois, le nombre de nouveaux diagnostics hors de Chine excède le nombre de diagnostics en Chine. L'OMS déclare l'état de pandémie le 11 mars 2020².

La covid est une maladie infectieuse émergente de type anthroponose causée par la souche de coronavirus SARS-CoV-2, un virus à ARN enveloppés, non segmenté à polarité positive, appartenant à l'ordre des nidovirales, la famille des coronaviridae, dont sa transmission est interhumaine principalement par les gouttelettes respiratoires. Cette maladie reste le sujet d'actualité dans le monde.

A la date du 06/01/2021 on dénombre, 84 780 171 cas d'infection, confirmés par des tests spécifiques (identification de la présence du virus par RT-PCR [*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*]), ont été recensés à travers le monde, dont 1 853 525 décès. Au Maroc, 445 439 cas d'infection à SARS-CoV-2 a été confirmé.

Le plus souvent, l'infection à SARS-CoV-2 est responsable d'une forme bénigne ou modérée, dont la présentation clinique la plus typique est celle d'une infection respiratoire fébrile avec toux sèche, dyspnée, fatigue et myalgies. Environ 10-15 % des cas sont graves et 5% sont critiques, avec un taux de mortalité inférieur à 3%. Des cas de réinfection ont été décrits. Le traitement du Covid est jusqu'à maintenant symptomatique, reposant aussi sur des soins de soutien.

Il s'agit de la première étude sur Covid au sein de l'hôpital militaire Avicenne, et ce a pour objectif de :

- Décrire le profil épidémiologique, diagnostic, thérapeutique, évolutif et immunologique des cas diagnostiqués de covid 19.
- Identifier les facteurs de risque associés au développement de pneumonie, d'une évolution défavorable, transfert en réanimation et au décès des patients covid.
- Proposer des recommandations.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type, lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur 318 cas d'infection par le SARS-COV-2, diagnostiqués au service de microbiologie-virologie et suivis dans les différents services hors réanimation de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, durant la période de la première vague de l'épidémie au Maroc schématiquement comprise entre le 22 mars 2020 et le 19 juillet 2020.

II. Patients de l'étude :

1. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans notre étude ont été hospitalisés aux différents services de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech hors réanimation avec comme diagnostic principal une infection à SARS-COV-2.

Le diagnostic était confirmé par la détection du génome viral du SARS-COV-2 dans les voix aériennes supérieures (nasopharynx ou l'oropharynx) par technique de RT-PCR, faite au service de microbiologie-virologie de l'HMA de Marrakech.

2. Critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion sont :

- L'absence d'infection prouvée à SARS-COV-2.
- Les patients non hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.
- Les patients admis en milieu de réanimation.

III. Recueil des données :

Pour l'analyse des dossiers, nous avons établi une fiche d'exploitation (annexe1). Les sources des différentes données recueillies sur les fiches d'exploitation sont les observations cliniques, les résultats des explorations paracliniques et le suivi noté par les médecins de garde sur le dossier médical.

Les informations recueillies pour chaque patient comprenaient :

- Des données épidémiologiques et cliniques:
 - o L'âge et le sexe
 - o circonstances de contamination
 - o ATCDs des patients
 - o Durée de la symptomatologie
 - o Les signes cliniques
- Des données biologiques et radiologiques :
 - o RT-PCR
 - o TDM thoracique
 - o Les données biologiques (hémogramme ...)
- Des données thérapeutiques.
- Efficacité et tolérance au traitement.
- L'évolution.

IV. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel IBM SPSS statistics version (version 25.0). Cette analyse était de deux types : une analyse univariée et une analyse multivariée, en utilisant une régression logistique binaire, ayant fait appel au test de Khi2 et au test exact de Fisher pour la comparaison des fréquences au sein des sous-groupes. Le seuil de signification a été fixé à 5 % ($p < 0,05$).



RÉSULTATS

I. Résultats descriptives :

1. Données épidémiologiques :

1.1. Fréquence :

Durant une période de 4 mois comprise entre le 22 mars 2020 et 19 juillet 2020, 318 cas de COVID 19 ont été hospitalisés à l'hôpital MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH, la répartition chronologique montre un pic de fréquence durant la semaine du 13 avril au 19 avril, avec 234 cas soit 73.6% de la totalité des malades.

Le nombre moyen des hospitalisés à l'hôpital est de 18 patients par semaine.

Tableau I : Nombre de cas de COVID 19 colligés par semaine.

Semaines	Nombre de cas	Pourcentage%
22 mars au 29 mars	23	7.23%
30 mars au 05 avril	10	3.14%
06 avril au 12 avril	3	0.94%
13 avril au 19 avril	234	73.6%
20 avril au 26 avril	2	0.6%
18 mai au 24 mai27 avril au 03 mai	7	2.2%
04 mai au 10 mai	8	2.5%
11 mai au 17 mai	–	–
18 mai au 24 mai	2	0.6%
25 mai au 31 mai	2	0.6%
01 juin au 07 juin	1	0.3%
08 juin au 14 juin	2	0.6%
15 juin au 21 juin	–	–
22 juin au 28 juin	2	0.6%
29 juin au 05 juillet	13	4.1%
06 juillet au 12 juillet	3	0.94%
13 juillet au 19 juillet	6	1.9%

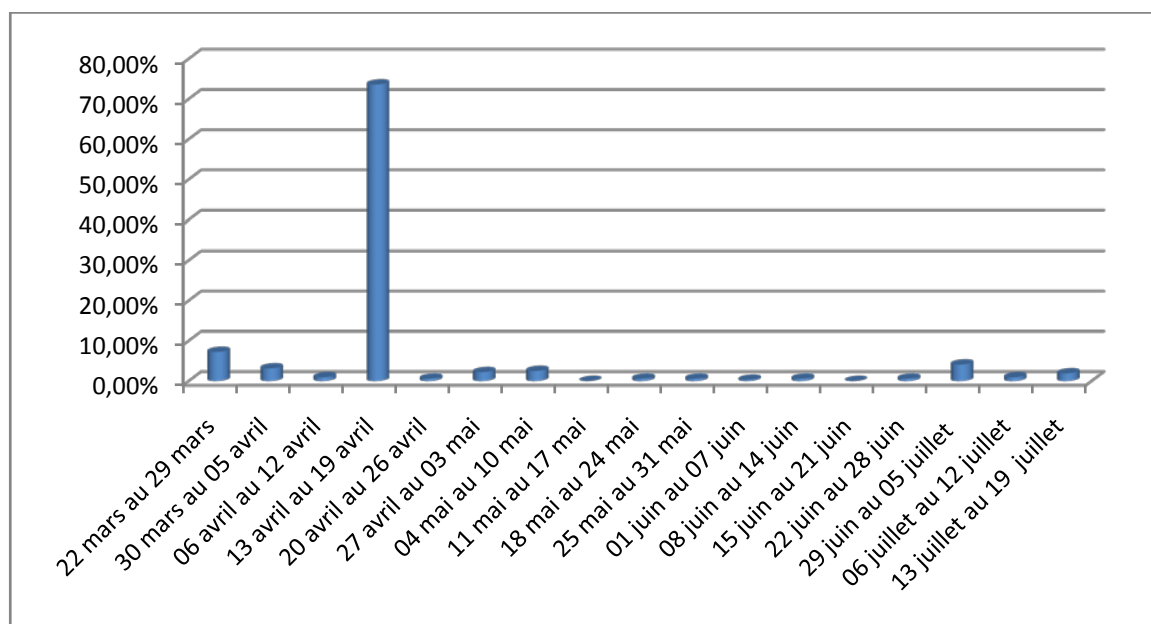


Figure 1 : Répartition des cas hospitalisés par semaine.

1.2. Répartition selon l'âge et le sexe:

a. Le sexe :

L'analyse des résultats a montré une prédominance masculine. 26 femmes soit 8.2% contre 292 hommes soit 91.8% (figure2).

Le sex-ratio est de 11.

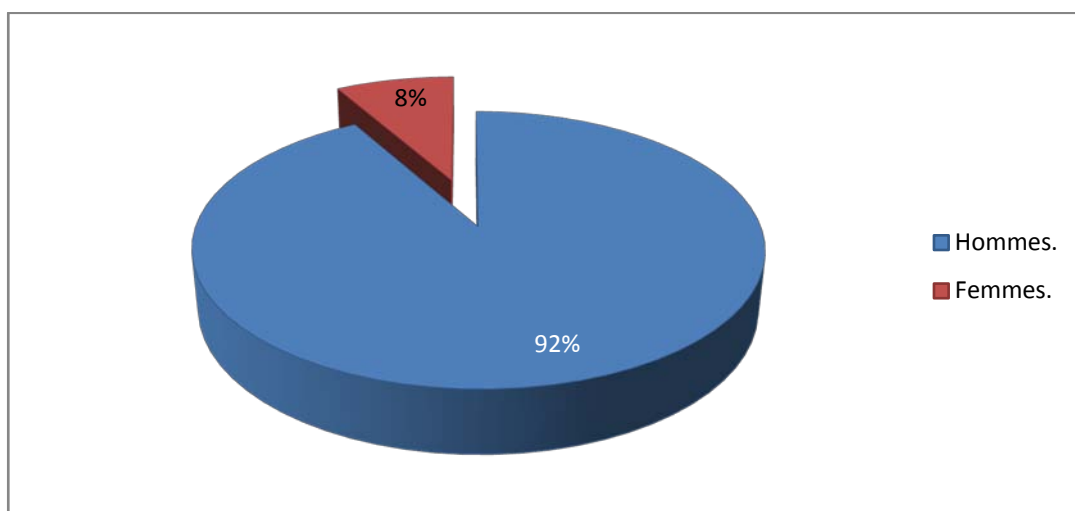


Figure 2 : Répartition selon le sexe.

b. L'âge :

L'âge médian des patients est de 40 ans [33–45].

La tranche d'âge la plus représentée au sein de notre série est celle de 40 à 50 ans avec un pourcentage de 38.7%, suivie de la tranche d'âge de 30 à 40 ans avec un pourcentage de 35.5%. Le groupe des patients âgés de 50 à 60 ans représente 4.7% des cas, celui de 60 à 70 ans 5.60% des cas. Les patients âgés moins de 20 ans représentent 1.6%, tandis que les patients âgés plus que 70 ans représentent 1% des cas (figure3).

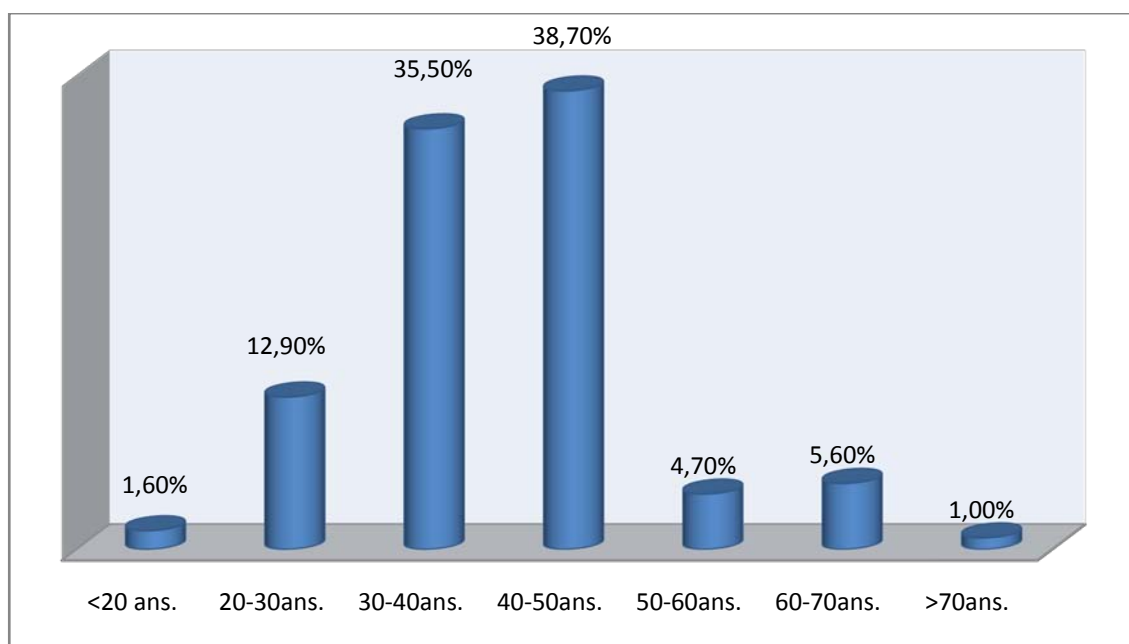


Figure3 : Répartition des patients covid selon l'âge.

1.3. Durée d'hospitalisation :

La durée médiane d'hospitalisation des patients est de 16 jours (IQR, 11–19 jours) (Tableau II).

Tableau II : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

Durée d'hospitalisation	Nombre de cas	Pourcentage%
<10 jours	26	7.9%
10–20 jours	222	70.7%
>20 jours	69	21.5%

La durée médiane d'hospitalisation avant juin a été 16 jours (IQR, 12–19) et après juin a été de 8 jours (IQR, 8–9 jours).

2. Antécédents et circonstances de découverte :

2.1. Comorbidités et antécédents des patients :

a. Comorbidités :

Parmi les 318 patients, 11% des patients présentent une tare associée, répartis comme suit : 4.4% des patients sont diabétiques, 2.8% sont hypertendus, 2.2% avaient une pathologie pulmonaire chronique, 2.8% une cardiopathie, 0.6% ont d'autres tares (maladie de Behçet, Spondylarthrite ankylosante). (Figure4)

b. Habitudes toxiques :

12.9% des patients de notre série sont tabagiques.

c. Antécédents des patients :

2 patients ont des antécédents chirurgicaux (fracture de la jambe opérée, cholecystectomie)

Un patient a un antécédent de tuberculose pulmonaire.

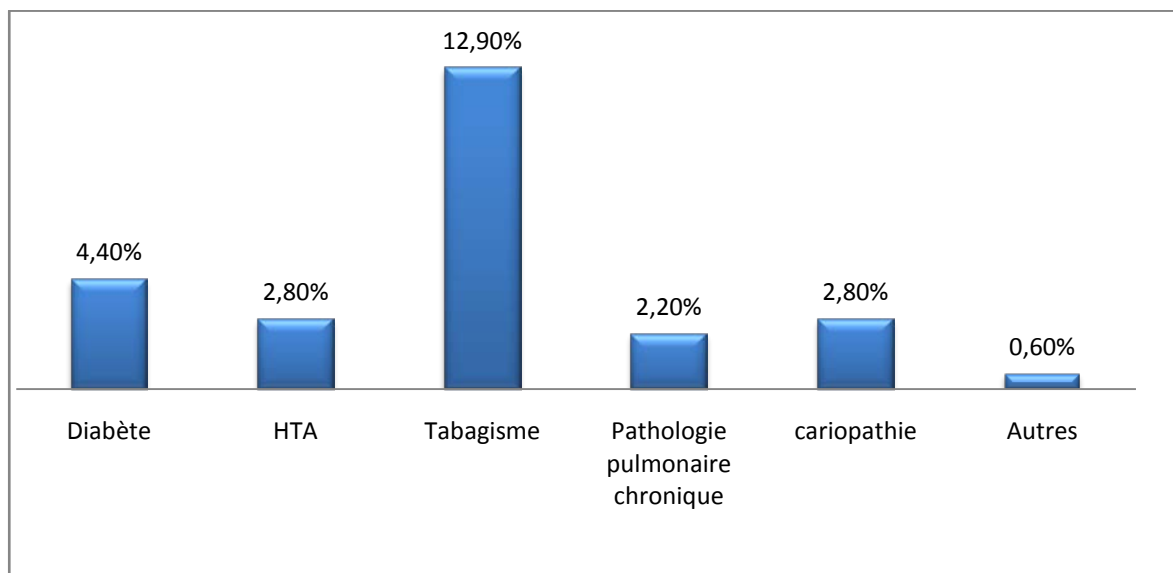


Figure 4 : Comorbidités et habitudes toxiques des patients hospitalisés.

2.2. Circonstances de découverte :

L'analyse des résultats a objectivé que la majorité des patients diagnostiqués positifs au covid 19 est dans le cadre de dépistage autour d'un cas avec un pourcentage de 86.2% des cas, 11.3% des patients n'ont aucun lien épidémiologique avec un cas confirmé, le personnel soignant représente 1.6% des patients hospitalisés,

Le contact dans les 14 jours avec une personne ayant séjourné à l'étranger représente 0.3%, séjour ou visite dans un hôpital dans les 14 jours représente 0.6%, le voyage au Maroc dans les 14 jours représente 0.6%.

Par ailleurs, aucun patient de notre série n'avait un séjour à l'étranger dans les 14 jours (figure5).

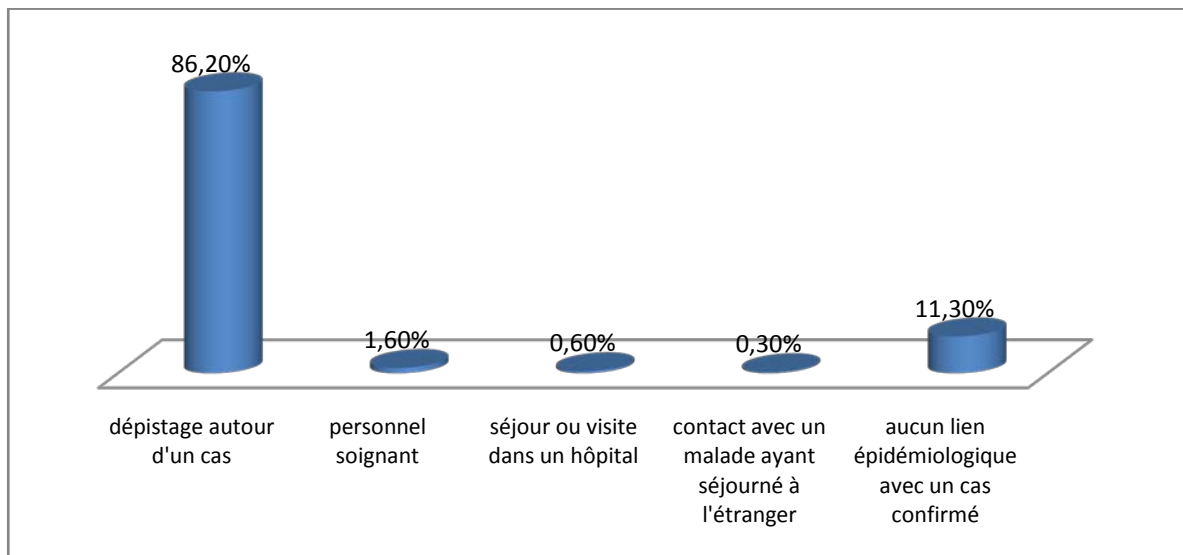


Figure 5 : circonstances de contamination.

3. Données cliniques :

3.1. Durée de la symptomatologie avant le diagnostic :

La durée médiane de la symptomatologie avant le diagnostic est de 4 jours (IQR, 3-5 jours). La figure ci-dessous présente une répartition simplifiée des durées de la symptomatologie.

Tableau III : Répartition des cas en fonction de la durée de la symptomatologie.

Durée de la symptomatologie	Nombre de cas	Pourcentage
<5 jours	130	66.7%
5-10 jours	54	27.7%
10-15 jours	6	3.1%
>15 jours	5	2.5%

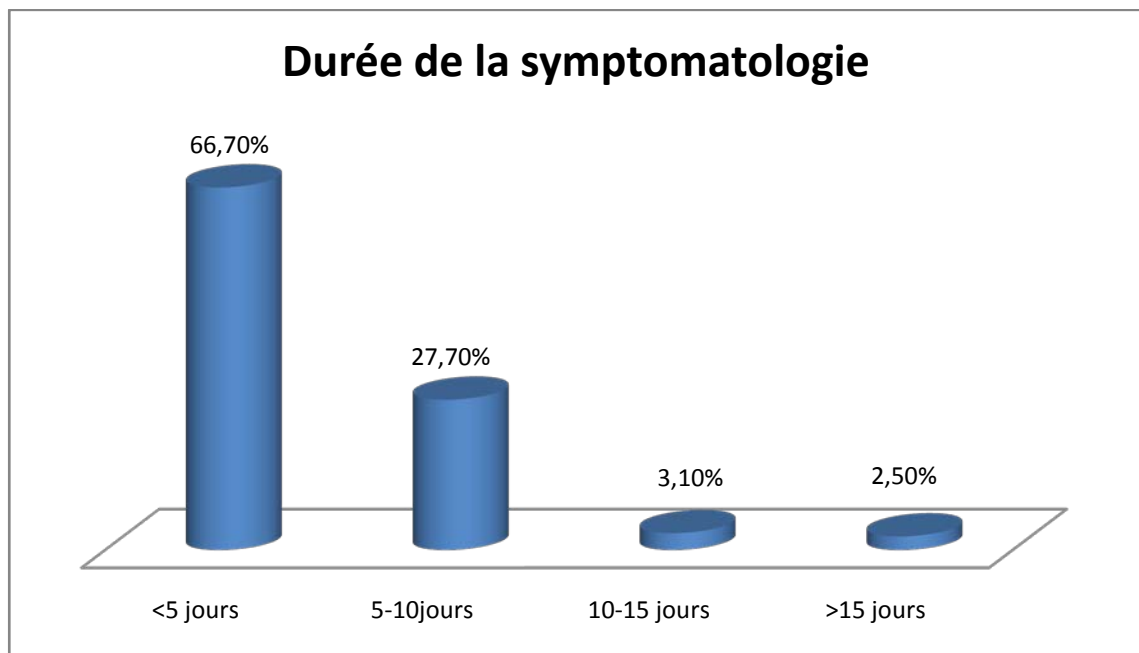


Figure 6: La répartition des patients selon la durée de la symptomatologie.

3.2. Signes cliniques :

38.7% des cas étaient asymptomatiques à l'admission.

195 (61.3%) patients étaient symptomatiques et dont les signes cliniques majeurs étaient les signes ORL et généraux.

Par ailleurs la fièvre était présente chez 20 patients soit un pourcentage de 6.3% avec une moyenne de 38.8°C avec des extrêmes allant de 38°C à 40°C.

Dans 76.18% des cas, nous avons noté la présence de signes ORL répartis comme suit :

- 23.9% présentaient des maux de gorge,
- 29.4% avaient écoulement nasal,

- 9.4% anosmie,
- 13.2% agueusie.

Les signes respiratoires étaient présents chez 82 patients :

- La toux dans 13.8% des cas,
- Une détresse respiratoire dans 1.9% des cas,
- Polypnée dans 7.5%
- La désaturation dans 2.5%.

Les algies étaient notés chez 87 patients, les myalgies dans 6.6% cas, et les céphalées chez 20.8% patients.

Les signes digestifs à type de diarrhées étaient présents chez 2.8% des cas.

Par ailleurs l'asthénie était présente chez 22% des patients (70 cas).

La forme clinique dominante dans notre série est la forme bénigne, représentant 51.6% des cas, une forme modérée est notée dans 9.7% des cas (figure 7).

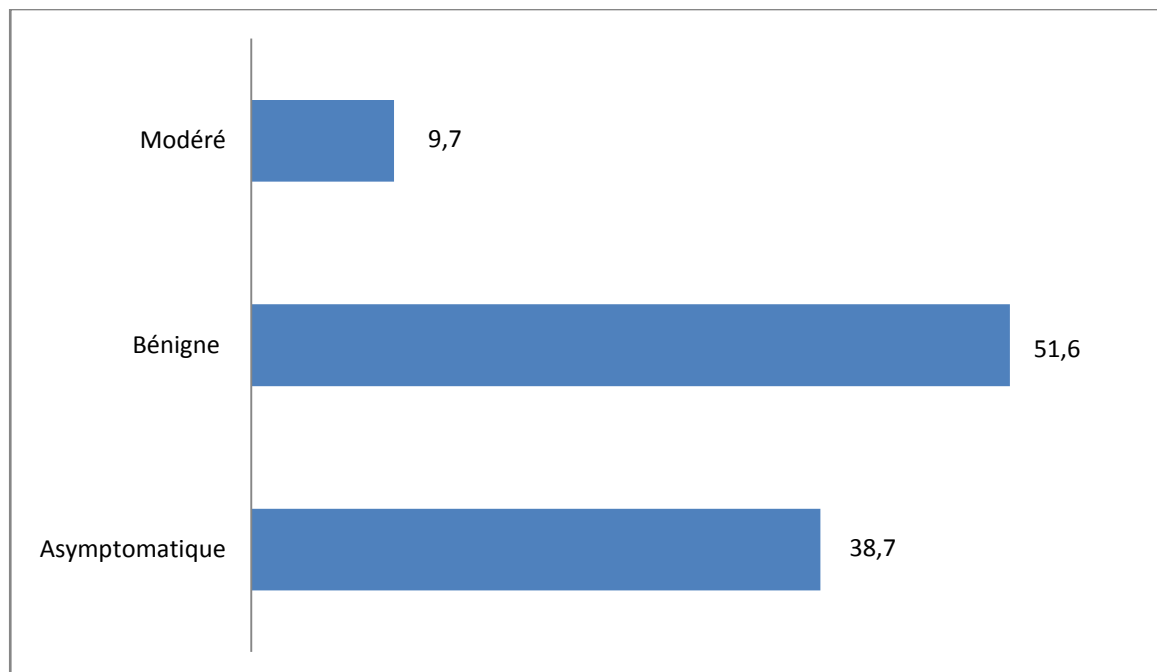


Figure 7: Formes cliniques de l'infection à SARS-COV-2.

Tableau IV: Résumé des caractéristiques cliniques et démographiques :

L'étude des patients de la série	No (%)
Nombre de patients	318
Age médian (IQR) :	40 (33–45)
Sexe : masculin	292 (91.8%)
Féminin	26 (8.2%)
Notion de contact avec un cas confirmé :	280(88.1%)
Tabagisme :	41 (12.9%)
Comorbidités :	35 (11%)
Diabète :	14 (4.4%)
HTA :	9 (2.8%)
Pathologie pulmonaire chronique :	7 (2.2%)
Cardiopathie :	9 (2.8%)
Autres :	2 (0.6%)
<u>Signes cliniques :</u>	
Fièvre :	20 (6.3%)
Asthénie :	70 (22%)
Myalgies :	21 (6.6%)
Céphalées :	66 (20.8%)
Maux de gorge :	76 (23.9%)
Toux :	44 (13.8%)
Ecoulement nasal :	94 (29.6%)
Détresse respiratoire :	6 (1.9%)
Polypnée :	24 (7.5%)
Désaturation :	8 (2.5%)
Diarrhées :	9 (2.8%)
Anosmie :	30 (9.4%)
Agueusie :	42 (13.2%)
Décompensation/découverte de tare :	17 (5.3%)
Forme clinique à l'admission :	
Asymptomatique :	123 (38.7%)
Bénigne :	164 (51.6%)
Modérée :	31 (9.7%)
Présence de pneumonie :	
Durée de la symptomatologie :	
• <5 jours	130 (66.7%)
• 5–10 jours	54 (27.7%)
• 10–15 jours	6 (3.1%)
• >15 jours	5 (2.5%)
Durée d'hospitalisation :	
• <10 jours	25 (7.9%)
• 10–20 jours	224 (70.7%)
• >20 jours	68 (21.5%)

4. Données para cliniques :

4.1. Biologie :

a. RT-PCR:

La confirmation du diagnostic du COVID a été faite grâce à la RT-PCR, réalisé chez tous les patients de la série. Chez 11 patients, la confirmation du diagnostic s'est faite après deux prélèvements (la première RT-PCR négative et la deuxième revenue positive).

Tableau V: Nombre de RT-PCR réalisé chez chaque patient pour le diagnostic positif.

Nombre de RT-PCR/patient	Fréquence	Pourcentage
1	307	96.5%
2	11	3.5%

b. Le bilan biologique d'orientation :

b.1. Hémogramme :

L'hémogramme fut réalisé chez 144 patients soit 45%. Une hyperleucocytose est notée dans 8 cas soit 5.6%, elle est à prédominance neutrophile dans 6 cas. Cinq cas de leucopénie a été relevé, 36 cas ont une éosinopénie, 16 cas ont une lymphopénie. Une anémie est notée chez 6 cas soit 4.2%, dont quatre patients ont une anémie ferriprive.

Le taux des plaquettes est normal chez la plupart des malades, 117 patients soit 81.8% contre 23 patients (16.1% des cas) qui ont une thrombopénie, un taux de plaquette supérieur à 450000/ mm³ a été noté chez trois cas soit 2.1%.

b.2. Bilan de l'inflammation :

➤ CRP :

Celle-ci fut réalisée pour 144 malades soit 45.3%. Elle est négative (<5 mg/l) dans 91 cas (63.2%), et positive (>5 mg/l) dans 53 cas soit 36.8%.

➤ **Procalcitonine :**

Réalisé chez patients 20 soit 6.3%. Elle est positive dans quatre cas soit 20% des cas.

➤ **Ferritine :**

Celle-ci fut réalisé chez 60 patients soit 18.9% des cas. Elle est augmentée chez 10 patients (16.7%), une diminution a été notée chez quatre patients 6.7% des cas.

➤ **LDH :**

Réalisé chez 107 patients, 72 cas on note une augmentation du taux de LDH soit 66.7% des patients.

La moyenne était à 345 avec un minimum de 227 et un maximum de 2039.

Tableau VI: Taux de LDH chez les patients.

Taux de LDH	Nombre de cas	Pourcentage%
<225	35	32.7%
225-500	66	61.7%
>500	6	5.6%

b.3. Ionogramme sanguin :

L'analyse de l'ionogramme sanguin, réalisé chez 145 patients a permis d'objectiver que la plupart des patients ont un ionogramme normal (normo natrémie chez 140 patients, normo-kaliémie chez 141 patients), quatre patients ont une hyponatrémie dont une est sévère à 120 mmol/l et un autre a une hypernatrémie à 151 mmol/l.

L'hypokaliémie a été objectivée chez trois patients dont une est sévère à 2.9 mmol/l.

La fonction rénale était correcte chez 97 % des cas, une augmentation de l'urée et de la créatinine a été notée chez deux patients soit 1.4% des cas.

La glycémie à jeun était correcte chez 90.3% des cas, des chiffres d'hyperglycémie a été objectivé chez 11 cas soit 8.8% et un seul cas d'hypoglycémie.

b.4. Bilan hépatique :

Le bilan hépatique réalisé chez 142 patients, est normal chez la plupart de nos patients, une cytolysé hépatique a été présente chez dix patients soit 7.04% des cas.

Une augmentation des ASAT a été observée chez 2.82% des cas avec des chiffres 1.5 fois la normale chez deux cas et 2 fois la normale chez deux autres cas.

ALAT sont augmentés dans 5.6% des cas avec des chiffres augmenté 1.5fois la normale chez deux cas, 2 fois la normale chez deux cas, 2.5 fois la normale chez deux cas et 3 fois la normale chez deux cas.

b.5. Bilan d'hémostase:

Les D-Dimères sont réalisés chez 28 patients soit 8.80% :

- 7 patients ont un taux élevé de D-Dimères.
- 21 patients, le taux de D-Dimère est normal.

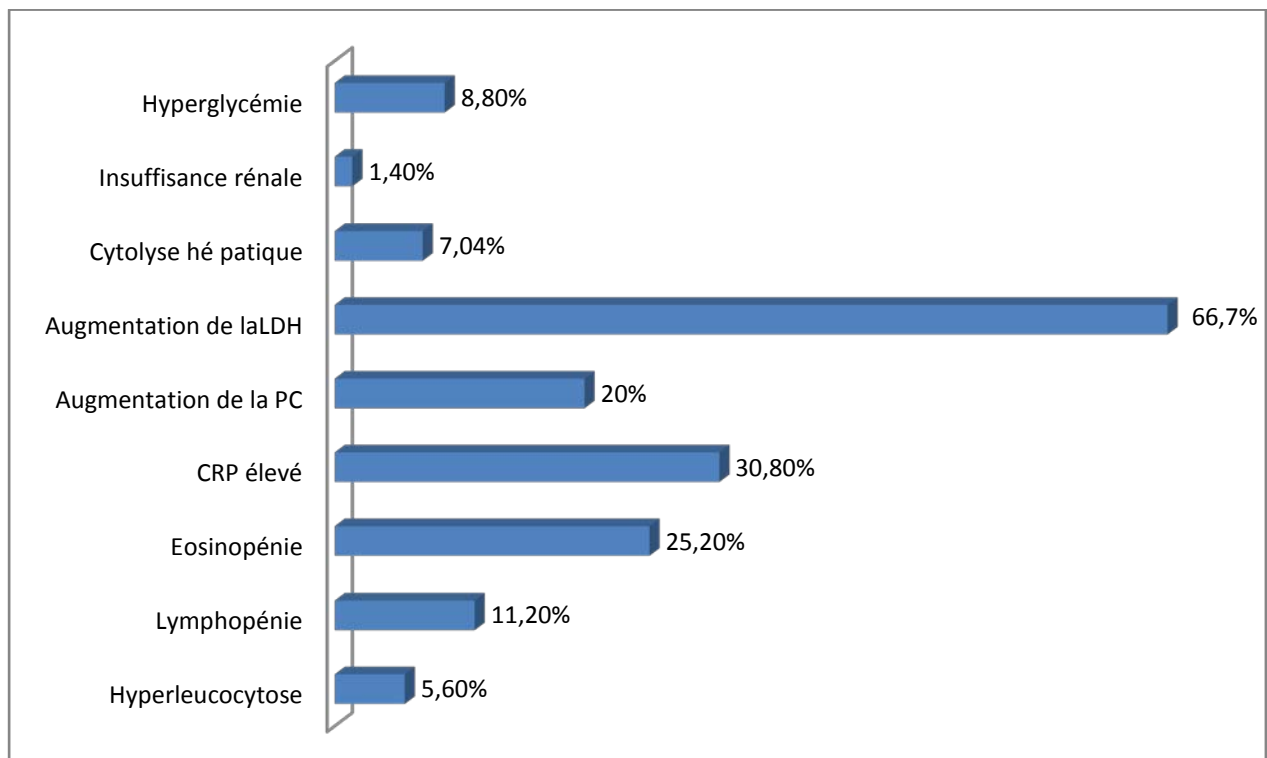


Figure 8: les principales perturbations biologiques.

Tableau VII: Résumé des résultats du bilan biologique.

Bilans biologiques	Valeurs de référence	Nombre des patients testés	Nombre de patients avec un écart de valeur par rapport à la valeur de référence
Hématologique :			
Globule blanc, $\times 10^3$	3.8–11	144	8 (5.6%)
Neutrophiles, $\times 10^3$	1.4–7.7	144	6 (4.2%)
Lymphocytes, $\times 10^3$	1–4.8	144	16 (11.2%)
Eosinophiles, $\times 10^3$	0.02–0.58	144	36 (25.2%)
Hémoglobine, g/dl	11.5–17.5	144	6 (4.3%)
Plaquettes, $\times 10^3$	150–450	144	16 (11.2%)
Biochimique :			
LDH, U/L	<225	108	72 (66.7%)
Natrémie, mmol/L	136–145	145	4 (2.8%)
Kaliémie, mmol/L	3.5–4.6	145	3 (2.1%)
Urée, mmol/L	2.5–7.5	145	2 (1.4%)
Créatinine, mmol/L	50–90	145	2 (1.4%)
ASAT, U/L	<50	142	5 (3.5%)
ALAT, U/L	<65	144	9 (6.3%)
Glycémie à jeun, mmol/L	3.90–6.10	125	11 (8.8%)
Bilan infectieux :			
CRP, mg/L	<5	143	44 (30.8%)
Procalcitonine, ng/mL	<0.5	20	4 (20%)
Ferritinémie, mg/mL	30–400	63	10 (15.9%)
Coagulation:			
D-Dimères, ng/mL	<500	28	7 (25%)

4.2. Radiologie :

a. Tomodensitométrie thoracique(TDM) :

La TDM thoracique a été réalisée chez 45 patients de la série soit 14.2%, elle s'est révélée normale chez 24.5% des cas, et a mis en évidence des lésions scannographique chez 34 cas soit 75.5% des cas, dont 58.9% sont des lésions évocatrices du covid. L'étendu des lésions scannographiques n'a pas été précisé.

Les résultats sont détaillés dans le tableau suivant :

Tableau VIII : Résultats de la TDM thoracique.

CORADS 1	2	5.9%
CORADS 2	2	5.9%
CORADS 3	4	11.8%
CORADS 4	3	8.8%
CORADS 5	20	58.9%
CORADS 6+ embolie pulmonaire	1	2.9%
CORADS 6+embolie pulmonaire+surinfection	1	2.9%
CORADS 3+atélectasie séquellaire du LSD	1	2.9%

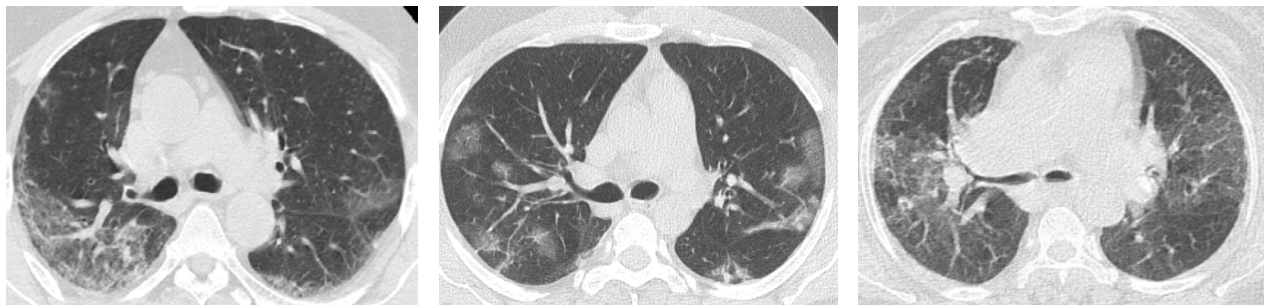


Figure 9: les aspects scannographiques des patients.

4.3. Electrocardiogramme (ECG):

L'ECG a été réalisé comme bilan pré-thérapeutique chez 129 patients de la série soit 40.6%. Il s'est révélé normal chez 93% des cas.

On a constaté chez 9 patients des anomalies répartis comme suit:

- ACFA: un cas,
- BAV 2^{ème} degré: un cas,
- Extrasystoles: un cas,
- Onde Q de nécrose: un cas,
- QT allongé: un cas,
- QT limite: un cas,
- Trouble de repolarisation: un cas,
- Syndrome de BRUGADA: un cas.

5. Traitement :

5.1. Antipaludéens :

Le schéma thérapeutique est basé principalement sur les antipaludéens de synthèse.

La chloroquine ou l'hydroxychloroquine est administrée dans 98.7% des cas.

La chloroquine est administrée chez 23 patients soit un pourcentage de 7.2% des cas, à la dose de 500mg x 2 fois par jour pendant 7 jours.

L'hydroxychloroquine est administrée chez 291 patients soit 91.5% des cas, à la dose de 200mg x 3 fois par jour pendant 7 jours.

4 patients n'ont pas reçus les antipaludéens, trois cas appartiennent à la population pédiatrique, et un seul cas par la présence d'une contre indication à l'ECG (QT allongé).

Un Switch de la chloroquine vers l'hydroxychloroquine a été réalisé chez 10 cas (3.1%).

5.2. Antibiothérapie :

L'association de l'azithromycine aux antipaludéens est la règle pour 98.7% des malades, administré à la dose de 500mg le premier puis 250 mg du deuxième jour au septième jour.

Une bi-antibiothérapie est administrée chez 16 patients soit 5% des cas à base de C3G (ceftriaxone à la dose de 2 grammes par jour pendant 10 jours).

5.3. Corticothérapie :

Sept patients de notre série ont reçu de la corticothérapie à base de méthylprednisolone injectable à la dose de 40 mg x 2 fois par jour pendant 5 jours, puis 40 mg par jour pendant 5 jours, puis un relais par voie orale par la prednisolone à la dose de 20 mg par jour pendant 10 jours.

5.4. Traitement anti coagulant :

18 patients ont reçus de l'enoxaparine à la dose prophylactique (0,4UI/jour en sous cutané) et 7 patients à la dose curative (0,6 UI x 2 fois par jour en sous cutané) pendant toute la durée de leur hospitalisation.

5.5. Oxygénothérapie :

L'oxygénothérapie a été utile chez 14 patients soit un pourcentage de 4.4% à un débit de 4 à 6 litres par minute lunettes.

5.6. Traitement adjuvant :

Tout les patients de la série, ont reçus de la vitaminothérapie : vitamine C 1x2g/j et de la vitamine D 100 000UI le premier jour avec le zinc à raison d'un comprimé de 45 mg x 2 fois par jour pendant 10 jours.

6. Surveillance du traitement :

6.1. Surveillance de l'efficacité:

La surveillance de l'efficacité du traitement est basée sur la négativité de la RT-PCR de contrôle.

Tous les patients de la série ont bénéficié d'une RT-PCR de contrôle :

Avant juin, 1226 RT-PCR sont réalisées chez 287 patients représentant 97.9% des cas, avec une moyenne de RT-PCR réalisée pour chaque patient est de 4 RT-PCR/ patient avec des extrêmes allant de 2 à 14 RT-PCR.

Après juin 26 RT-PCR sont réalisées chez 26 patients, avec une RT-PCR réalisé deux fois chez un seul patient.

La surveillance des patients est faite sur le plan clinique par monitoring de la température, et des autres signes cliniques présentés initialement par le patient (surveillance de la FR, FC, PA, SaO₂).

6.2. Surveillance de la tolérance:

ECG de contrôle n'a pas été fait chez les patients.

Une mauvaise tolérance au traitement a été enregistré chez 12% des malades, 10.7% ont présenté des effets secondaires mineurs (digestifs), par ailleurs 1.3% ont eu des effets indésirables majeur (cardiaque à type de bradycardie et le syndrome de brugada). (Figure 9).

Toutefois, on note que l'utilisation de la chloroquine avec l'azithromycine est associée à un risque plus élevé de mauvaise tolérance, à l'opposé de l'hydroxychloroquine qui était négativement associée à une mauvaise tolérance. (Tableau 10).

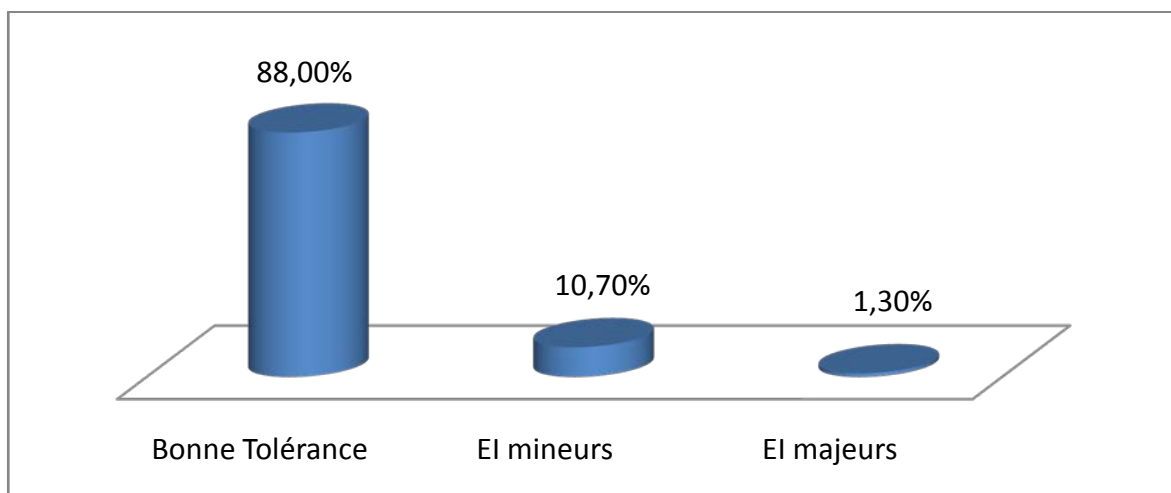


Figure 9: Tolérance au traitement.

Tableau IX : Traitement responsable d'une mauvaise tolérance en analyse univariée

Traitements	Analyse univariée		
	OR	IC	P
Chloroquine+ azithromycine	171.706	37.15–793.627	<0.001
Hydroxychloroquine+ azithromycine	0.018	0.006–0.05	<0.001

7. Evolution des patients :

L'évolution de nos patients a été favorable sans séquelles cliniques dans 96.5% des cas.

L'anosmie a été récupérée chez 18 patients (récupération totale 15 cas et partielle chez 3 patients) ces données sont obtenus grâce à l'évaluation après la sortie de 100 patients de notre série par un appel téléphonique.

Par ailleurs on a noté une aggravation secondaire chez 11 patients, une amélioration a été noté chez 6 patients alors que 5 patients ont été transféré en réanimation.

On note 3 décès en réanimation avec un taux de mortalité dans notre série est de 0.9%. Les trois décès ont été tous des sujets âgés (67 ans–69 ans–70 ans) de sexe masculin, avaient

comme ATCDS le diabète chez deux patients, les principaux perturbations biologiques sont une hyperleucocytose, une éosinopénie, une augmentation de la CRP initiale et de contrôle, deux cas avaient des chiffres élevés d'urée et de créatinine. Un seul patient a une ACFA. L'atteinte pulmonaire était typique au scanner chez les trois patients avec présence d'une embolie pulmonaire chez deux patients.

7.1. Contrôle de l'immunisation des patients :

Un test de diagnostic rapide est réalisé chez 289 patients à la fin du traitement, les résultats sont détaillés dans le tableau ci-joint :

Tableau X: Résultats du test de diagnostic rapide initial.

Résultats	Nombre de cas	Pourcentage%
IgM seul	0	0%
IgM+IgG	30	10.3%
IgG seul	176	61%
Négatif	83	28.7%

La durée moyenne d'apparition des anticorps était à 19 jours avec des extrêmes allant de 6 jours à 40 jours.

Tableau XI : Durée d'apparition des anticorps.

Durée d'apparition des Ac	Nombre de cas	Pourcentage%
<15 jours	62	21.4%
15-30 jours	207	71.6%
>15 jours	20	7%

Un test de diagnostic rapide de contrôle a été réalisé chez 164 patients les résultats sont répartis comme suis

- 3 patients ont présenté un taux positif d'IgM.
- 19 patients ont présenté les 2 anticorps positif IgM+IgG
- 52 patients ont présenté seulement les IgG positif.
- 90 patients avaient des IgM- et un taux des IgG-.

Selon le TDR initial et de contrôle on peut répartir les patients en 4 sous groupes répartis comme suit :

- Un groupe de patients non immunisé initialement et qui est devenu immunisé au nombre de 11 avec un pourcentage de 6.7%.
- Un groupe de patients qui est immunisé et qui est resté immunisé au nombre de 60 avec un pourcentage 36.6%.
- Un groupe qui était immunisé et devenu non immunisé au nombre de 53 avec un pourcentage 32.3%.
- Et le dernier groupe de patients qui sont non immunisé et qui sont restés non immunisé au nombre de 40 patients représentant 24.4%.

Tableau XII: Etat d'immunisation des patients après TDR de contrôle.

Groupes	Etat d'immunisation au contrôle	Pourcentage
Groupe 1	Immunité tardive	6.7%
Groupe 2	Persistance de l'immunité	36.6%
Groupe 3	Perte de l'immunisation	32.3%
Groupe 4	Absence d'immunisation	24.4%

II. Résultats analytiques :

1. Facteurs de risque associés au développement d'une pneumonie :

1.1. Démographiques :

L'analyse univariée et multivariée objectivent qu'un âge plus avancé (>60 ans) des patients, absence de contact avec un cas confirmé, présence d'une comorbidité dont le diabète et l'hypertension artérielle sont des facteurs de risques associés au développement d'une pneumonie. (Tableau XIII).

Tableau XIII : facteurs de risques démographiques associés au développement d'une pneumonie.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Age :						
<60ans :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
>60ans :	7.692	2.881-20.536	<0.001	7.093	2.461-20.445	<0.001
Sexe :						
Masculin :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Féminin :	2.543	0.883-7.325	0.084	0.801	0.217-2.956	0.739
Notion de contact :						
Oui :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Non :	9.625	4.196-22.076	<0.001	8.284	3.493-19.645	<0.001
Tabagisme :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	0.214	0.028-1.614	0.135	0.191	0.025-1.463	<0.001
Comorbidités :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	3.515	1.428-8.654	0.006	3.776	1.512-9.429	0.004
Diabète :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	8.75	2.805-27.295	<0.001	5.14	1.201-21.993	0.027
HTA :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	8.708	2.202-34.432	0.002	24	1.14-505.194	0.041
Pathologie pulmonaire chronique :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	5.071	0.889-28.929	0.068	-	-	-
Cardiopathie :						
Non :	5.054	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :		0.886-28.827	0.068	-	-	-

1.2. Cliniques :

Dans l'analyse univariée, la présence d'une fièvre, toux, asthénie, myalgies, polypnée, diarrhées, anosmie, sont significativement associés à des risques plus élevés de développer une pneumonie. Ainsi que dans l'analyse multivariée, seulement présence d'une fièvre, de myalgies, d'un écoulement nasal sont des facteurs de risque associés au développement d'une pneumonie. (Tableau XIV).

Tableau XIV : facteurs de risques cliniques associés au développement d'une pneumonie.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Fièvre :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	30.697	10.838–86.946	<0.001	9.5	1.688–53.468	0.011
Asthénie :						
Non :	1 (ref)	–	<0.001	1 (ref)	–	–
Oui :	6.808	3.09–14.996		1.54	0.364–6.512	0.557
Myalgies :						
Non :	1 (ref)	–	<0.001	1 (ref)	–	–
Oui :	5.957	2.187–16.226		10.553	2.091–53.25	0.004
Céphalées :						
Non :	1 (ref)	–	0.002	1 (ref)	–	–
Oui :	3.391	1.552–7.406		0.305	0.073–1.273	0.103
Maux de gorge :						
Non :	1 (ref)	–	0.001	1 (ref)	–	–
Oui :	3.727	1.724–8.033		2.905	0.899–9.389	0.075
Toux :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	2.545	1.054–6.145	0.038	1.21	0.273–5.368	0.802
Ecoulement nasal :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	15.87	5.852–43.034	<0.001	4.903	1.333–18.031	0.017
Détresse respiratoire :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	1.952	0.22–17.279	0.548	1.137	0.063–20.486	0.931
Polypnée :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	6.182	2.383–16.039	<0.001	3.914	0.764–20.066	0.102
Désaturation :						
Non :	1 (ref)	–	–	–	–	–
Oui :	–	–	–	–	–	–
Diarrhées :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	104.364	12.482–872.595	<0.001	1.891	0.071–50.618	0.704
Anosmie :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	3.507	1.36–9.042	0.009	4.616	0.813–26.201	0.084
Agueusie :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	1.012	0.335–3.061 0.938	0.938	1.217	0.195–7.572	0.833

1.3. Paracliniques :

Une hyperleucocytose, la neutrophilie, l'éosinopénie, une élévation de la protéine C réactive, les marqueurs de souffrance d'organe qu'il s'agisse d'une élévation du lactate déshydrogénase, aspartate aminotransférase, avec augmentation des D-Dimères, ainsi que des chiffres d'hyperglycémie, sont associés à la survenue de la pneumonie dans l'analyse univariée. (Tableau XV).

Tableau XV : facteurs de risques paracliniques associés au développement d'une pneumonie.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Hyperleucocytose (>11x10³/mL) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	8.116	1.811–36.374	0.006	2.056	0.174–24.234	0.567
Neutrophilie (>7.7x10³/ml) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	24.565	2.74–220.231	0.004	16.722	0.751–372.286	0.075
Lymphopénie (<100/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	2.864	0.942–8.703	0.064	0.839	0.174–4.037	0.827
Eosinopénie (<20/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	2.844	1.188–6.81	0.019	2.364	0.843–6.628	0.102
Anémie :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	–	–	–	0.349	0.021–5.832	0.464
LDH (>225 U/L) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	4.529	1.251–16.397	0.021	–	–	–
CRP (> 5mg/ml) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	9.479	3.721–24.149	<0.001	–	–	–
Urée (>7.5mmol/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	–	–	–	–	–	–
Créatinine : (>90 mmol/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	–	–	–	–	–	–
D-Dimères : (>500 ng/ml) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	8	1.17–54.724	0.034	–	–	–
ASAT (>50U/L) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	6.72	1.066–42.354	0.043	–	–	–
ALAT (>90U/L) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	2.2	0.515–9.401	0.287	–	–	–
Glycémie à jeun (>6.1 mmol/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	8.75	2.329–32.871	0.001	–	–	–

1.4. Thérapeutiques et évolutifs :

La non prise de l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine, ainsi que de la vitaminothérapie et le zinc sont significativement associés à des risques plus élevé de développer une pneumonie.

En outre, la présence d'une pneumonie augmente le risque par 34.545 d'évoluer défavorablement au cours de l'hospitalisation des patients, et par 44.154 de transférer les patients en réanimation. (Tableau XVI).

Tableau XVI : facteurs de risques thérapeutiques et évolutifs associés au développement d'une pneumonie.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Oxygénothérapie :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui	55	14.138-213.957	<0.001	24.102	4.293-135.325	<0.001
Chloroquine+azithromycine :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui	5.174	1.932-13.853	0.001	-	-	-
Hydroxychloroquine+azithromycine :						
Oui :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Non :	4.078	1.561-10.655	0.004	-	-	-
Switch Chloroquine/Hydroxychloroquine						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	17.75	4.685-67.247	<0.001	-	-	-
Antibiothérapie :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	17.204	5.827-50.797	<0.001	0.965	0.143-6.523	0.971
Corticothérapie :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui:	28.6	5.277-154.998	<0.001	3.907	0.364-41.870	0.26
Anticoagulation :						
Non:	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui:	14.051	5.61-35.195	<0.001	10.654	2.565-44.248	0.001
Vitaminothérapie :						
Oui :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Non :	10.109	3.623-28.204	<0.001	-	-	-
Zinc :						
Oui :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Non :	7.117	2.695-18.796	<0.001	-	-	-
Evolution :						
Favorable :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Défavorable :	34.545	8.553-139.527	<0.001	29.135	4.502-188.56	<0.001
Transfert en réanimation :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui:	44.154	4.758-409.71	0.001	0.499	0.019-12.926	0.676

2. Facteurs de risque associés à une évolution défavorable des patients :

2.1. Démographiques :

Les facteurs de risque associés à une évolution défavorable et qui sont statistiquement significatifs sont un âge avancé (>60 ans) avec un risque multiplié par 60.308, absence de contact avec un cas confirmé, présence d'une comorbidité essentiellement le diabète et l'hypertension artérielle.

Toutefois, on note que le sexe masculin et le tabagisme sont associés négativement à une évolution péjorative. (Tableau XVII).

Tableau XVII : facteurs de risques démographiques associés à une évolution défavorable.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Age :						
<60ans :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
>60ans :	60.308	14.31–254.154	<0.001	18.812	3.977–88.954	<0.001
Sexe :						
Masculin :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	17.475–	–
Féminin :	2.62	0.536–12.822	0.234	82.484	389.336	<0.001
Notion de contact :						
Oui :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Non :	43.138	8.893–209.263	<0.001	0.363	0.055–2.404	0.294
Tabagisme :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	0.668	0.083–5.355	0.704	30.28	5.788–158.4	<0.001
Comorbidités :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	11.503	3.306–40.028	<0.001	0.534	0.062–4.563	0.566
Diabète :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	1.217–	–
Oui :	16.971	4.267–67.504	<0.001	5.006	0.026	20.595
HTA :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	18.812	3.977–88.954	<0.001	8.31	1.228–56.252	0.03

2.2. Cliniques :

Les patients qui ont évolué défavorablement présentent une fièvre (risque multiplié par 25.114), asthénie, myalgies, toux, écoulement nasal, polypnée, désaturation, diarrhées. Ainsi que présence d'une détresse respiratoire est un facteur de risque d'évolution défavorable dans l'analyse multivariée. (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : facteurs de risques cliniques associés à une évolution défavorable.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Fièvre :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	25.114	6.829-92.366	<0.001	51.978	2.935-920.625	0.007
Asthénie :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	10.538	2.716-40.886	0.001	0.466	0.047-4.612	0.514
Myalgies :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	9.748	2.598-36.573	0.001	126.04	6.204-2560.784	0.002
Céphalées :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	3.361	0.993-11.377	0.051	0.565	0.064-5.002	0.608
Maux de gorge :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	1.202	0.311-4.649	0.79	0.24	0.013-4.322	0.333
Toux :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	8.495	2.472-29.193	0.001	2.173	0.239-19.744	0.491
Écoulement nasal :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	6.853	1.776-26.436	0.005	0.174	0.012-2.464	0.196
Détresse respiratoire :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	6.04	0.645-56.597	0.115	234.855	3.615-15256.231	0.01
Polypnée :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	5.107	1.261-20.688	0.022	30.543	1.394-669.307	0.03
Désaturation :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	43.286	8.956-209.206	<0.001	109.552	0.603-19889.308	0.077
Diarrhées :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	63.125	13.489-295.407	<0.001	26.992	0.293-2482.45	0.153
Anosmie :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	0.959	0.118-7.757	0.968	0.052	0.001-2.006	0.112
Agueusie :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	0.649	0.081-5.202	0.684	0.131	0.004-4.687	0.265

2.3. Paracliniques :

Dans l'analyse univariée, l'hyperleucocytose, la neutrophilie, la lymphopénie, l'éosinopénie, l'anémie, une hyperferritinémie, avec une élévation de l'aspartate aminotransférase, une hyponatrémie, une hyperglycémie à jeun, ont été significativement associés à des risques plus élevés d'évolution défavorable.

En outre, on n'a pas trouvé de relation statistiquement significatif entre une élévation de l'urée et de la créatinine et une évolution défavorable des patients

Par ailleurs, dans l'analyse multivariée, la présence d'une éosinopénie augmente le risque par 20.708 d'évoluer défavorablement, ainsi qu'une anémie (risque multiplié par 12.106), une hyperglycémie (risque multiplié par 11.546) et une élévation des ASAT (risque multiplié par 25.467). (Tableau XIX).

Tableau XIX : facteurs de risques paracliniques associés à une évolution défavorable.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Hyperleucocytose (>11x10³/mL) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	21.5	4.299–107.515	<0.001	–	–	–
Neutrophilie (>7.7x10³/ml) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	131	12.805–1340.197	<0.001	–	–	–
Lymphopénie (<100/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	11.091	2.777–44.291	0.001	2.477	0.305–20.089	0.396
Eosinopénie (<20/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	8.368	2.035–34.403	0.003	20.708	1.151–372.692	0.04
Anémie :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	9.143	1.423–58.736	0.02	12.106	1.039–141.061	0.047
LDH (>225 U/L) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	3.769	0.446–31.883	0.223	–	–	–
Ferritine (>400 mg/ml) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	9.6	2.049–44.974	0.004	–	–	–
Procalcitonine : (>0.5 mg/ml) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	3.667	0.354–38.029	0.276	0.333	0.017–6.654	0.472
Hyponatrémie :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	16.625	2.065–133.847	0.008	18.978	0.892–403.738	0.059
Urée (>7.5 mmol/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	–	–	–	–	–	–
Créatinine (>90 mmol/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	–	–	–	–	–	–
ASAT (>50U/L) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	10.75	1.566–73.799	0.016	25.467	1.767–367	0.017
Glycémie à jeun (>6.1 mmol/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	30.833	5.92–160.603	<0.001	11.546	1.39–95.895	0.024

2.4. Thérapeutiques:

La non prise de l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine, ainsi que de la vitaminothérapie et le zinc sont significativement associés à des risques plus élevés de développer une pneumonie.

Une mauvaise tolérance au traitement augmente le risque d'une évolution défavorable par 15.581 dans l'analyse univariée et par 14.143 dans l'analyse multivariée. (Tableau XX).

Tableau XX : facteurs de risques thérapeutiques associés à une évolution défavorable.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Oxygénothérapie :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	271.8	46.353–1593.747	<0.001	–	–	–
Chloroquine+azithromycine :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	31.828	8.438–120.051	<0.001	–	–	–
Hydroxychloroquine+azithromycine:						
Oui :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Non :	25.112	6.78–93.018	<0.001	–	–	–
SwitchChloroquine/ Hydroxychloroquine						
Non:	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	406.667	59.502–2779.344	<0.001	–	–	–
Antibiothérapie :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui:	14.048	3.615–54.585	<0.001	–	–	–
Corticothérapie :						
Non:	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	13.422	2.289–78.704	0.004	–	–	–
Anticoagulation :						
Non:	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	11.917	3.345–42.453	<0.001	8.235	1.108–61.204	0.039
Vitaminothérapie :						
Oui :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Non :	11.959	3.13–45.69	<0.001	–	–	–
Zinc :						
Oui :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Non :	9.175	2.457–34.259	0.001	–	–	–
Tolérance :						
Bonne :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Mauvaise:	15.581	4.318–56.226	<0.001	–	–	–

3. Facteurs de risque associés au transfert des patients en unité de soins intensifs :

3.1. Démographiques :

Les patients qui ont nécessité un transfert en réanimation en analyse univariée sont plus âgés, qui présentent des comorbidités dont le diabète, l'hypertension artérielle, pathologie pulmonaire chronique et une cardiopathie.

Dans l'étude multivariée, seule l'âge avancé, présence de comorbidités, essentiellement le diabète, et une pathologie pulmonaire chronique sont des facteurs de risque associés au transfert des patients en milieu de réanimation. (Tableau XXI).

Tableau XXI : facteurs de risques démographiques associés à transfert en réanimation.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Age :						
<60ans :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
>60ans :	1.2	1.086–1.327	<0.001	1.171	1.044–1.314	0.007
Tabagisme :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	1.706	0.186–15.652	0.637	1.335	0.13–13.704	0.808
Comorbidités :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	36.387	3.942–335.856	0.002	35.892	3.877–332.28	0.002
Diabète :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	41.182	6.236–271.953	<0.001	31.215	1.711–569.608	0.02
HTA :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	29.143	4.189–202.743	0.001	6.729	0.385–117.699	0.192
Pathologie pulmonaire						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	15.4	1.45–163.55	0.023	38.031	1.668–867.327	0.023
Cardiopathie :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	15.35	1.445–163.55	0.023	7.832	0.377–162.724	0.184

3.2. Cliniques :

La présence d'une fièvre augmente le risque de transfert en réanimation par 26.118.

La toux, l'écoulement nasal, la désaturation et diarrhées sont aussi significativement associés à des risques plus élevés de transfert en réanimation dans l'analyse univariée. (Tableau XXII).

Tableau XXII : facteurs de risques cliniques associés à transfert en réanimation.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Fièvre :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	26.118	4.087-166.897	0.001	-	-	-
Asthénie :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	5.507	0.902-33.635	0.065	-	-	-
Myalgies :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	3.662	0.391-34.322	0.256	-	-	-
Toux :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	27.3	2.976-250.429	0.003	-	-	-
Écoulement nasal :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	9.911	1.093-89.89	0.041	-	-	-
Désaturation :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	309	27.947-3416.544	<0.001	-	-	-
Diarrhées :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	76.75	10.777-546.597	<0.001	-	-	-
Pneumonie :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	44.154	4.758-409.71	0.001	29.049	2.855-295.513	0.004

3.3. Paracliniques :

Une hyperleucocytose, une neutrophilie, une lymphopénie, une hypokaliémie, sont des facteurs de risque associés à l'admission des patients en unité de soins intensifs. (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : facteurs de risques paracliniques associés à transfert en réanimation.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Hyperleucocytose (>11x10³/mL) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	134	12.078– 1486.619	<0.001	–	–	–
Neutrophilie (>7.7x10³/ml) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	270	20.089– 3628.927	<0.001	9.639	0.395– 234.969	0.164
Lymphopénie (<100/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	14.423	2.205– 94.347	0.005	–	–	–
Eosinopénie (<20/l) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	4.773	0.765– 29.796	0.094	–	–	–
Procalcitonine : (>0.5 mg/ml) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	13	0.771– 219.107	0.075	–	–	–
Hypokaliémie :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	17.25	1.284– 231.82	0.032	9.515	0.491– 184.232	0.136
ASAT (>50U/L) :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	8.312	0.749– 92.224	0.085	–	–	–

3.4. Thérapeutiques :

Une mauvaise tolérance au traitement est significativement associée à l'admission des patients en unité de soins intensifs (risque multipliée par 32.824 en analyse univariée et par 29.049 dans l'analyse multivariée). (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : facteurs de risques thérapeutiques associés à transfert en réanimation.

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Chloroquine+ azithromycine :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	61.895	6.59–581.329	<0.001	–	–	–
Hydroxychloroquine+ azithromycine :						
Oui :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Non :	50.435	5.142–470.004	0.001	–	–	–
Switch Chloroquine/ Hydroxychloroquine						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	204.667	19.804–2115.16	<0.001	64.896	1.408–2991.19	0.033
Vitaminothérapie :						
Oui :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Non :	85.429	8.951–815.315	<0.001	–	–	–
Zinc :						
Oui :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Non :	65.556	6.962–617.251	<0.001	–	–	–
Tolérance :						
Bonne :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Mauvaise :	32.824	3.565–302.229	0.002	21.116	2.066–215.776	0.01

4. Facteurs de risque associés à la survie :

Tableau XXV: Facteurs de risque associés à la survie :

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	P	OR	IC	P
Age : >60 ans	1.190	1.059–1.338	0.004	1.165	1.003–1.354	0.046
<60 ans	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Sexe :			–			
masculin	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Féminin	–	–	–	–	–	–
Notion de contact avec un cas confirmé :				–		
Oui :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Non :	–	–	–	–	–	–
Tabagisme :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	–	–	–	–	–	–
Comorbidités :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	17.091	1.509–193.627	0.022	18.296	1.606–208.472	0.019
Diabète :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	50.500	4.277–596.319	0.002	7.256	0.143–369.126	0.323
HTA :						
Non :	1 (ref)	–	–	1 (ref)	–	–
Oui :	88	7.118–1087.875	<0.001	26.865	0.530–1361.380	0.1
:						

Tableau XXV: Facteurs de risque associés à la survie : «suite»

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	P	OR	IC	P
<u>Signes cliniques :</u>						
Fièvre :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	<u>33</u>	<u>2.856-381.327</u>	<u>0.005</u>	-	-	-
Asthénie :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	7.265	<u>0.649-81.34</u>	<u>0.108</u>	-	-	-
Céphalées :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	1.923	<u>0.172-21.539</u>	<u>0.596</u>	-	-	-
Maux de gorge :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	1.6	<u>0.143-17.893</u>	<u>0.703</u>	-	-	-
Toux :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	<u>13</u>	<u>1.153-146.538</u>	<u>0.038</u>	-	-	-
Diarrhées :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	<u>88</u>	<u>7.118-1087.875</u>	<u><0.001</u>	-	-	-
<u>Signes biologique :</u>						
Lymphopénie :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	<u>18</u>	<u>7.118-211.349</u>	<u>0.021</u>	-	-	-
Eosinopénie :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	<u>6.235</u>	<u>0.548-70.921</u>	<u>0.140</u>	-	-	-
Procalcitonine :						
<0.5 :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
>0.5 :	<u>13</u>	<u>0.771-219.107</u>	<u>0.075</u>	3	0.150-59.890	0.472
Hyponatrémie (<136 mmol/l) :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	<u>23.167</u>	<u>1.622-330.868</u>	<u>0.021</u>	-	-	-
Hypokaliémie (<2.5 mmol/l) :						
Non :	1 (ref)	-	-	1 (ref)	-	-
Oui :	<u>35</u>	<u>2.178-562.337</u>	<u>0.012</u>	-	-	-



DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1. La distribution mondiale:

A la fin de l'année 2019, le SARS-CoV-2 a causé un groupe de cas de pneumonie à Wuhan, une ville chinoise, dans la province chinoise de Hubei.

Le 30 janvier, l'épidémie a été déclarée comme urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et plus tard déclarée comme pandémie mondiale.

La maladie progressivement saisie le monde entier ; l'épicentre de pandémie a changé plus tard de la ville de Wuhan vers l'Europe et l'USA, et qui sont les pays les plus durement touchés par l'épidémie.

En 06 janvier 2021, l'OMS a rapportée que le total mondial des nouveaux cas et des décès jusqu'à ce jour est de 84 780 171 cas positif et 1 853 525 personnes sont décédés³.

La plupart des cas de COVID-19 et des décès dus à cette maladie surviennent en Amérique suivi par l'Europe puis l'Asie du Sud-Est.

Aux états unis, le premier cas a été identifié en Amérique du Nord remonte au 22 janvier ; depuis la propagation s'est accélérée et jusqu'à maintenant, 37 188 572 personnes ont contracté le virus et 882 431 personnes sont décédées.

Le 24 janvier, l'Europe identifie trois premier cas. Il s'agit de trois Français ayant séjourné à Wuhan ; depuis le s'est propagé dans une majorité des pays du continent européen eu 27 282 019 cas confirmés et 596 707 décès dont la France est le pays qui recense le plus de cas et de décès suivi par l'Espagne et l'Italie,

Toutefois, l'Afrique représentait un pourcentage de 2.35 % soit 1 996 046 cas confirmé positif et 44 534 cas décédés.

La distribution actuelle du covid 19 dans le monde est montrée dans la figure 10.

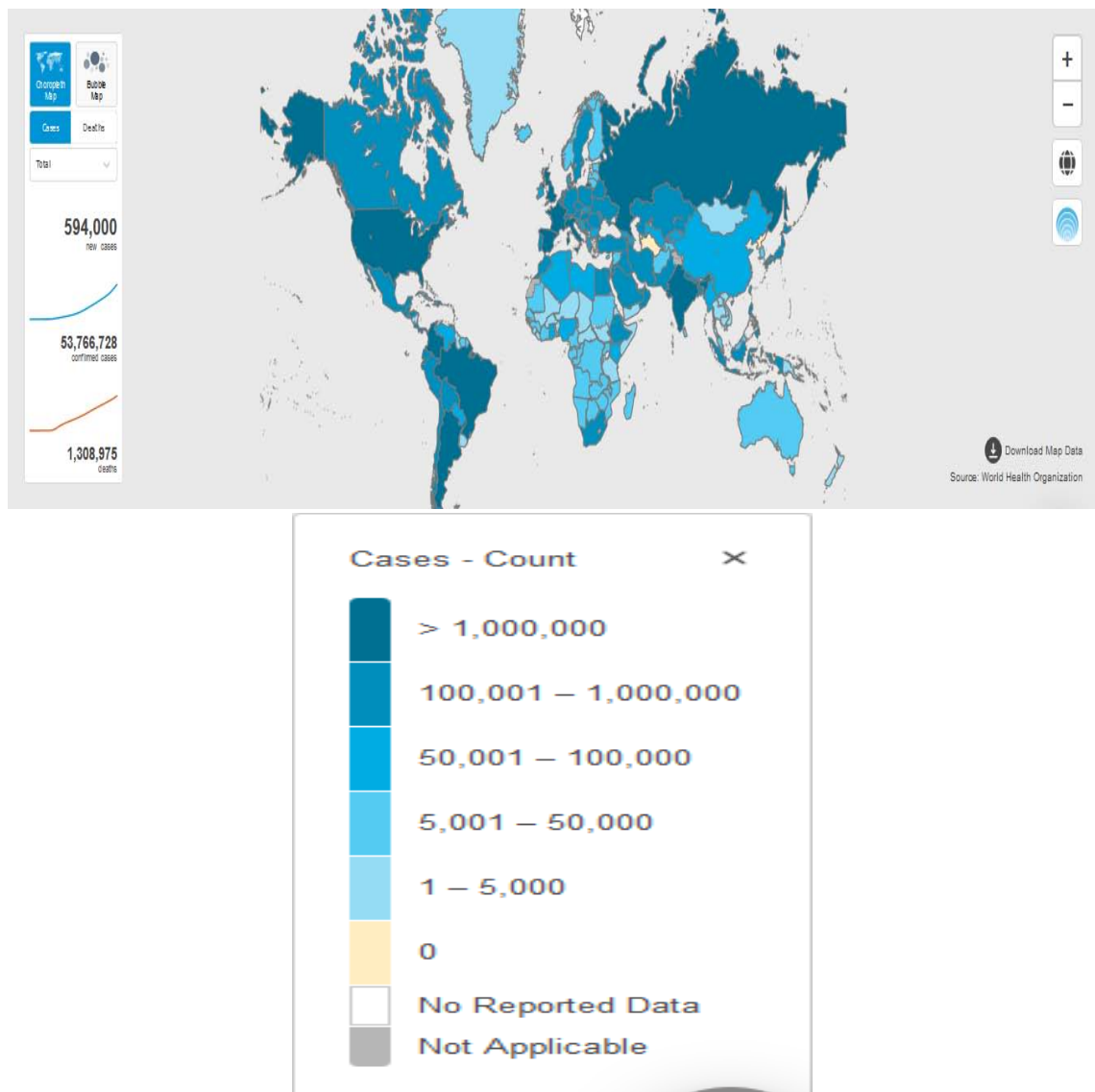


Figure 10 : Répartition mondiale du covid³.

2. La situation au Maroc :

Le Maroc a enregistré son premier cas de COVID-19, le 02 mars 2020. Les autorités marocaines ont décrété l'état d'urgence sanitaire le 20 mars alors que le pays ne comptait qu'une dizaine de cas. Depuis, la pandémie a suivi une évolution tendancielle maîtrisée, avec un taux de croissance quotidien moyen de l'ordre de 5,5%, une faible prévalence moins de 1% et un taux de létalité moyen de 4% pendant la période de confinement.

Après trois mois d'un confinement strict, les indicateurs épidémiologiques ont favorisé un déconfinement progressif par zone à partir du 10 juin 2020. Selon les données publiées par le Ministère de Santé, le nombre d'infections s'est établi, à la veille du déconfinement, à 8508 cas confirmés de coronavirus, dont 732 cas actifs et 211 décès. Le taux de létalité a atteint 2,48% et le nombre des rétablis a poursuivi son amélioration, s'établissant à 89% des cas affectés. Ces tendances ont été favorisées par une stratégie sanitaire et sécuritaire visant à contraindre l'évolution de l'épidémie et maintenir un fonctionnement continu du dispositif sanitaire. Après le déconfinement, la situation pandémique a évolué rapidement avec l'apparition d'un ensemble de clusters industriels et familiaux, qui ont augmentés le taux d'incidence et induit une hausse du nombre de cas cumulés depuis le début de la crise jusqu'au 30 juin à 12533 cas confirmés.

Jusqu'au 19 juillet 2020, le Maroc a enregistré 17236 cas actifs dont 273 décès.

Selon les estimations de l'OMS, le nombre incidents du covid 19 au Maroc jusqu'à ce jour était de 443 146 cas positif et 7485 décès; répartis comme suit :

- Casablanca-Settat : 175 640 cas (39.28%).
- Rabat-Salé-Kenitra : 67.349 cas (15.06%).
- Tanger-Tétouan-Al Hoceima : 39 857 cas (8.91%).
- Marrakech-Safi : 35 983 cas (8.05%).
- Souss-Massa : 32 379 cas (7.24%).
- Oriental : 28 333 cas (6.34%).
- Fès-Meknès : 19 400 cas (4.34%).
- Béni Mellal-Khénifra : 16 088 cas (3.59%).
- Darâa-Tafilalet : 14 670 cas (3.28%).
- Laâyoune-Sakia El Hamra : 6875 cas (1.54%).
- Guelmim-Oued Noun : 6316 cas (1.41%).
- Dakhla-Oued Ed Dahab : 4151 cas (0.93%).

3. Agent pathogène :

3.1. Classification :

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN classé selon le schéma taxonomique suivant :

- Domaine : Riboviria.
- Ordre : Nidovirales.
- Sous ordre : Cornidovirineae.
- Famille : Coronaviridae.
- Sous famille : Orthocoronavirinae.
- Genre : Béta coronavirus.
- Sous genre : Sarbecovirus.
- Espèce : SARS-CoV.

A noter que la sous-famille des Orthocoronavirinae se divise en 4 genre distincts : les Coronavirus- alpha, -beta, -gamma et -delta. (Figure 11).

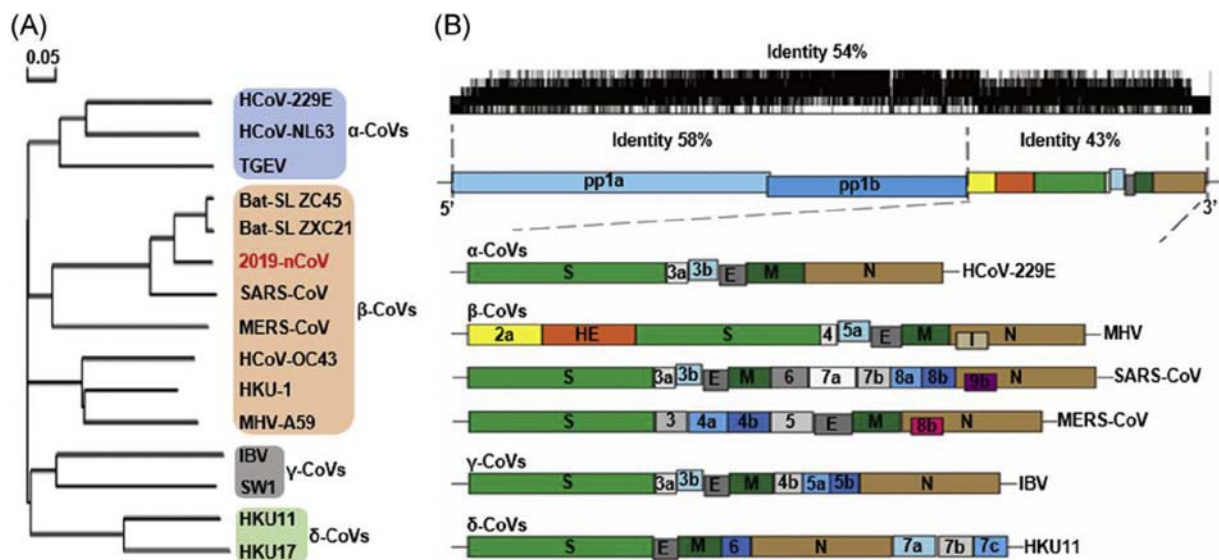


Figure 11: Arbre phylogénétique et la structure génomique des coronavirus⁴.

Les Orthocoronavirinae sont divisés en 4 genres, les alphas, beta, gamma et delta Coronavirus. Six souches de Coronavirus infectent l'Homme, les souches HCoV-229E, -NL63, -HKU1, -OC43 ainsi que les souches MERS-CoV et SARS-CoV.

3.2. Nomenclature⁵ :

Le nom « coronavirus » vient des projections en forme de couronne sur leurs surfaces. « Corona » en latin signifie « halo » ou « couronne ».

D'abord dénommé « coronavirus de Wuhan » puis « nouveau coronavirus 2019 » (2019-nCoV), son nom officiel SARS-CoV-2 a été choisi le 11 février 2020 par l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), conformément à ses recommandations générales en cas d'émergence épidémiologique. La forme longue en français de l'acronyme SARS-CoV-2 est désignée par l'OMS « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère », tandis que l'Office québécois de la langue française la désigne « coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 »⁶.

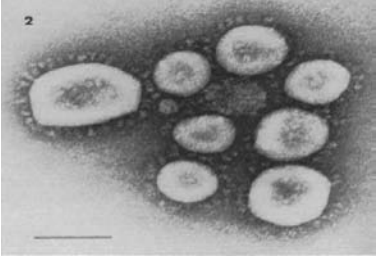
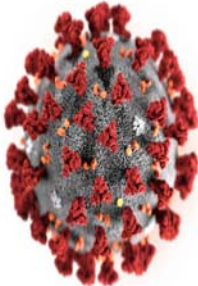
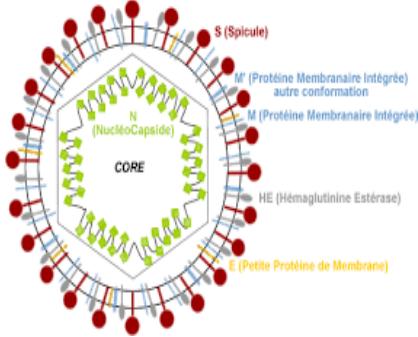
Simultanément, l'OMS donne à la maladie liée au virus le nom officiel de « maladie à coronavirus 2019 » (Covid-19, de l'anglais *coronavirus disease 2019*) qui avant était informellement dénommée « pneumonie de Wuhan ».

3.3. Morphologie du virion :

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé qui présente une forme ronde elliptique et souvent pléomorphe⁴.

Les particules virales font 60–220 nm de diamètre, comprennent 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). La protéine S est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire^{7,8}.

Tableau XXVI : Structure du SARS-CoV-2

Photographie en microscopie électronique.	Représentation tridimensionnelle.	Schéma de la particule virale.
		

3.4. Génome^{7,9,10} :

Leur génome est constitué d'un ARN linéaire simple brin, non segmenté, de polarité positive, d'environ 27–32kb codant pour 9860 acides aminés c'est le plus grand des virus à ARN.

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts(ORF). Les deux tiers de l'ARN viral code pour un vaste gène réplicase (ORF1a/b), qui sera traduit deux poly protéines, pp1a et pp1b, par la suite sera clivé en 16 protéines non structurales(NSP) indispensable à la réplication virale. Le tiers restant du génome code pour les protéines de structure et des protéines accessoires, dont la glycoprotéine(S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte (hémagglutinine estérase).

La protéine N est une nucléoprotéine s'associe à l'ARN pour former la nucléocapside.

La protéine S, comme pour la protéine E, est une protéine de l'enveloppe, glycoprotéine de grande taille (de 1 100 à 1 450 acides aminés), elle forme des extensions (spicules) à la surface de la particule virale et est responsable de l'attachement à la cellule hôte et de la fusion membranaire lors de l'infection, ainsi que de l'induction d'anticorps neutralisants. La protéine M est la protéine majoritaire de la capsid, mais elle est également insérée dans l'enveloppe où elle interagit avec la protéine S, et présente au niveau de la nucléocapside où elle interagit avec la

protéine N. La protéine M' serait une protéine M modifiée. Le gène de la réplicase code pour une protéine présomptive de 740 à 800 kDa qui présente des homologies de séquence avec diverses protéines (protéases, ARN polymérase dépendante de l'ARN, facteur de croissance et protéine à doigt de zinc) qui sont produites par coupure protéolytique du produit de traduction primaire

L'étude de Wu et al a révélé une similitude génomique et phylogénétique du SARS-CoV-2 avec le Sars-CoV, en particulier dans le genre de la glycoprotéine S le domaine de liaison au récepteur (RBD). Cela indiquait la capacité de transmission directe comme le SARS-CoV¹¹.

Les études sur la séquence du génome entier ont montré que le COVID-19 semble plus proche des CoV de chauve-souris de type SRAS par rapport aux SARS-CoV et MERS-CoV connus. Chan et al ont prouvé que le génome du nouveau HCoV, isolé d'un groupe de patients atteints de pneumonie atypique après avoir visité Wuhan, avait 89% d'identité nucléotidique avec la chauve-souris SARS-like-CoVZXC21 et 82% avec celle du SARS-CoV humain. Pour cette raison, le nouveau virus a été appelé SARS-CoV-2. La majorité des protéines codées génomiquement du SARS CoV-2 et du SARS-CoV étaient similaires, à l'exception de quelques différences dans certaines substitutions d'acides aminés dans les domaines de liaison aux récepteurs NSP2, NSP3, aux protéines de pointe et aux récepteurs^{11,12}.

Une autre recherche récente a suggéré que la mutation dans NSP2 et NSP3 joue un rôle dans la capacité infectieuse et le mécanisme de différenciation du COVID-19¹².

Une étude de Zhang et al a révélé que le SRAS CoV-2 était en train de muter chez différents patients en Chine. Tang et al¹³ a effectué une analyse génétique de la population de 103 génomes de COVID-19 et a classé deux types courants de COVID, le type L (environ 70%) et le type S (environ 30%). Les souches de type L, dérivées du type S, sont évolutivement plus agressives et contagieuses. Il est nécessaire de garder un œil sur ces nouveaux CoV en raison de leur virulence et de leur épidémie répandue dans le monde, à l'heure actuelle.

- La S serait la souche la plus ancienne et la moins agressive. Elle serait responsable d'environ 30 % des infections.

- La L serait apparu plus tard et serait plus agressive. Elle se propagerait également plus rapidement. Sa présence aurait cependant tendance à diminuer, peut-être en raison de l'intervention humaine qui aurait exercé, selon les chercheurs, une pression sélective plus sévère sur cette souche.

En termes d'homologie, le SARS-CoV-2 est¹⁴ :

- A 96 % identique à celui de BetaCoV/bat/Yunnan/RaTG13/2013, un coronavirus d'une chauve-souris chinoise du genre *Rhinolophe* : *Rhinolophus affinis* ;
- A 91 % identique à un coronavirus présent chez les pangolins javanais (99 % localement, pour les 74 acides aminés d'une région particulière de la protéine S qui assure la fixation au récepteur cellulaire ACE2, déterminant pour la spécificité d'hôte) ;
- A 79,5 % identique à celui du SARS-CoV ;
- A 50 % identique à celui du MERS-CoV.

3.5. Cycle de multiplication du SARS-CoV 27,15,16 :

Le virus est un pathogène intracellulaire obligatoire, et doit pénétrer dans une cellule hôte pour pouvoir se multiplier (on parle de réplication). La première étape de ce processus est donc l'entrée du matériel viral dans le cytoplasme après avoir franchi la membrane cellulaire. L'étape d'entrée débute par l'attachement de la particule virale à la surface de la cellule. Celle-ci repose sur l'interaction entre les spicules à la surface de la particule virale (protéine S du SARS-CoV-2) et la glycoprotéine *angiotensine-converting enzyme 2 (ACE2)* qui agit en tant que récepteur d'entrée (Figure 3).

Le cycle du virus dans la cellule se décompose en trois grandes étapes :

- L'entrée du virus dans la cellule hôte,
- La réplication du génome,
- La formation et la sécrétion de nouveaux virions.

a. L'entrée virale :

L'entrée du virus regroupe toutes les étapes allant de son contact avec la cellule hôte jusqu'à la libération de son génome à l'intérieur de la cellule. La capacité des coronavirus, comme pour les autres virus, à entrer dans une cellule hôte pour l'infecter, repose sur la reconnaissance d'un récepteur que celle-ci exprime à sa surface. Dans le cas des coronavirus, c'est la protéine S qui est responsable de la reconnaissance du récepteur cellulaire, souvent une protéine ayant une activité enzymatique. Dans le cas des virus SARS-CoV et SARS-CoV-2, la protéine S utilise comme récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme2*) exprimée, entre autres, à la surface des cellules pulmonaires, des pneumocytes de type II et des macrophages alvéolaires. L'ACE 2 est aussi exprimé par les cellules endothéliales vasculaires du cœur, et intervient dans la régulation de la pression sanguine⁵, ce qui pourrait expliquer le plus haut risque des personnes souffrant de maladies cardio-vasculaires, comme l'hypertension, en cas de COVID-19⁶. Dans le cas du MERS-CoV, la protéine S cible spécifiquement le récepteur DPP4 (dipeptidyl peptidase-4), ou CD26, une protéine impliquée dans la transduction du signal ou l'apoptose. Plus précisément, comme pour le SARS-CoV-2, c'est le RBD contenu dans le domaine S1 de la protéine qui porte l'activité de liaison au récepteur. Ainsi, pour délivrer son génome, le virus doit fusionner son enveloppe virale avec la membrane de la cellule cible. Pour assurer le succès de l'infection cette fusion nécessite d'être finement orchestrée, avec, tout d'abord, la délivrance d'un signal d'activation donné au virus. La fusion est ainsi initiée à la suite d'importants réarrangements conformationnels de la protéine S qui résultent de son clivage protéolytique par des protéases de la cellule cible. Comme l'hémagglutinine du virus de la grippe, la protéine S est une protéine de fusion de type I. Elle présente un peptide (dit peptide de fusion) qui, au cours des réarrangements conformationnels de la protéine, est inséré dans la membrane de la cellule cible. Les modifications conformationnelles de la protéine qui s'ensuivent permettent alors le rapprochement et la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, ce qui provoque la formation d'un pore par lequel la nucléocapside, contenant le génome viral, est injectée dans le

cytoplasme de la cellule. Ces modifications de la protéine S sont essentielles pour exposer le peptide de fusion ; les coronavirus utilisent différentes protéases cellulaires pour réaliser ces modifications, multipliant ainsi les possibilités d'activation de la fusion pour garantir la réussite de l'infection. Selon la protéase utilisée, deux voies d'entrée s'offrent au virus. Si certaines protéases sont exprimées à la membrane de la cellule, comme la protéase TMPRSS2 (*transmembrane serine protease 2*), la fusion sera réalisée directement à la surface de la cellule. Mais en l'absence de telles protéases, le virus sera internalisé dans le cytoplasme par endocytose. L'activation de la fusion entre le virus et l'endosome (la vésicule d'endocytose) qui le contient fera alors intervenir les protéases endosomales, comme les cathepsines ou la furine.

b. Réplication virale :

La fusion aboutit finalement à la libération de l'ARN génomique dans le cytoplasme de la cellule infectée. Cet ARN servira de matrice, utilisant la machinerie de traduction de la cellule, pour synthétiser les deux polyprotéines pp1a et pp1ab qui formeront le complexe réplicase-transcriptase après leur maturation. Pp1a code les protéines nsp1 à nsp11, et pp1ab, les protéines nsp1 à nsp16. Ces deux polyprotéines sont clivées grâce aux activités protéasiques de deux protéines différentes, nsp3 et nsp5, produites par auto-clivage. Nsp3 clive les jonctions nsp1-2, nsp2-3 et nsp3-4, tandis que nsp5 clive toutes les jonctions des protéines suivantes. Le complexe réplicase-transcriptase initie ensuite les étapes de réplication successives de l'ARN génomique. Les réplicons ainsi constitués seront encapsulés dans les futurs virions. Le complexe réalisera également la transcription de l'ensemble des ORF codant les protéines structurales et accessoires, sous la forme d'ARN messagers (ARNm) dits « sous-génomiques ». Le complexe réplicase transcriptase est ancré dans un réseau membranaire de la cellule infectée, appelé réseau vésiculo-membranaire, qui est dérivé de son réticulum endoplasmique et qui forme des « usines » d'amplification virale. Ce réseau est probablement important pour concentrer les éléments viraux et cellulaires nécessaires à la réplication du virus, mais aussi pour créer un environnement protecteur contre les défenses intracellulaires de l'hôte. La réplication de l'ARN

génomique repose sur la synthèse initiale d'un intermédiaire ARN négatif qui sert ensuite de matrice pour la synthèse des ARN génomiques de pleine longueur. Cette synthèse intermédiaire est réalisée par nsp12, une polymérase à ARN dépendante de l'ARN. Contrairement à la réplication de l'ARN génomique qui est un processus de synthèse continue, le mécanisme de transcription est discontinu et caractéristique des Nidovirus. Il aboutit à la synthèse d'ARN sous-génomiques qui codent les protéines accessoires et structurales. Ces ARNm sous-génomiques seront ensuite traduits par la machinerie ribosomale de la cellule hôte.

c. L'assemblage et l'excrétion des virions :

Les protéines S, M et E, traduites simultanément, sont ensuite adressées au réticulum endoplasmique de la cellule. Des groupements glycosides sont alors ajoutés aux protéines natives S et M. Celles-ci seront ensuite transportées, par voie vésiculaire, vers le compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi qui est le site d'assemblage des coronavirus. C'est le lieu d'une multitude d'interactions protéiques et du bourgeonnement des nouvelles particules virales. Cette étape dans l'appareil de Golgi est cruciale pour le bon assemblage des virions. Les virions néoformés seront ensuite sécrétés par exocytose afin d'infecter les cellules environnantes, voire un nouvel hôte, par contamination via les gouttelettes de sécrétions oropharyngées dispersées par la toux d'une personne infectée, ou manuportés.

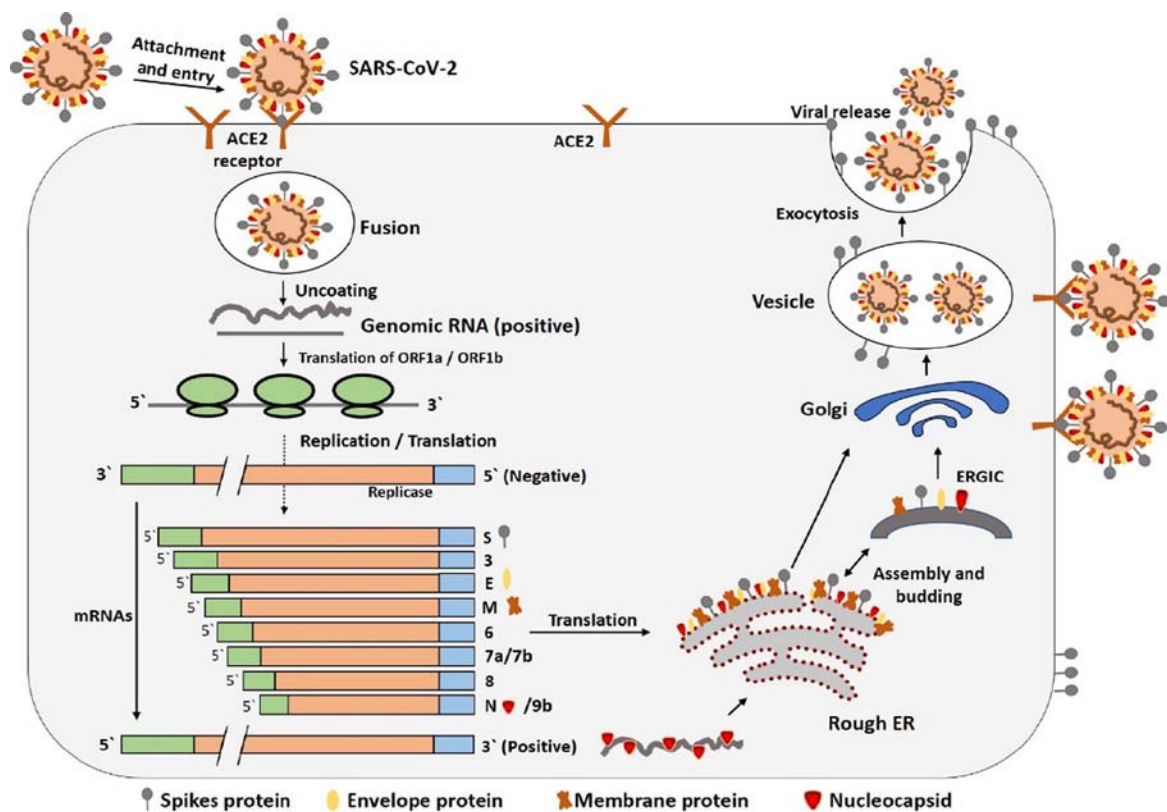


Figure 12: Cycle de réplication du SARS-CoV-2¹⁵.

3.6. Réservoir :

L'origine animale du virus ne fait aucun doute¹⁷, mais quelles espèces ont hébergé un virus parent du SARS-CoV-2 ? La chauve-souris et le pangolin sont au cœur de cette enquête génétique. Et si plutôt que de choisir entre les deux, ils avaient tous les deux joué un rôle dans l'émergence du SARS-CoV-2 ?

C'est la conclusion d'une étude parue dans *Science Advances* qui a comparé des génomes de coronavirus de chauves-souris et de pangolins disponibles sur les bases de données publiques avec ceux des trois coronavirus : SARS-CoV, SARS-CoV-2 et le MERS-CoV. Selon celle-ci, le virus du SARS-CoV-2 est une mosaïque de plusieurs coronavirus de chauves-souris et de pangolins, et serait issu de plusieurs événements de recombinaison.

Plusieurs études ont suggéré que la chauve-souris pourrait être le réservoir potentiel du Sars-CoV-2. Toutefois, jusqu'à présent rien ne prouve que l'origine du (2019 n CoV) provienne

du marché de fruits de mer de Wuhan. Les chauves-souris sont le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type Sars-CoV et de type Mers-CoV¹⁸.

3.7. Modes de transmission du SARS-CoV-2^{4,7,14} :

La transmission interhumaine du virus SARS-CoV-2 a été démontrée en février 2020 après qu'une contamination intrafamiliale ait été rapportée¹⁹.

La transmission se fait essentiellement par voie aérienne (gouttelettes de postillons émises au cours des efforts de toux mais aussi lors de la parole) et passe par un contact rapproché (moins d'un mètre) et durable (au moins 15 minutes) avec un sujet contagieux.

Des particules de plus petite taille peuvent aussi être émises sous formes d'aérosols au cours de la parole, ce qui expliquerait que le virus puisse persister en suspension dans l'air dans une pièce non ventilée (et justifie dans ces circonstances le port du masque).

Enfin le virus peut conserver une infectiosité pendant quelques heures à plusieurs jours sur des surfaces inertes d'où il peut être transporté par les mains ce qui justifie une bonne hygiène des mains, cela dépend notamment du type de surface (par exemple : cuivre, carton, acier inoxydable, plastique), de la température et de l'humidité ambiante²⁰. Des données expérimentales récentes indiquent que le virus pourrait être présent jusqu'à :

- 4 heures sur le cuivre;
- 24 heures sur du carton;
- 48 heures (2 jours) sur de l'acier inoxydable;
- 72 heures (3 jours) sur du plastique.

Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés. Par ailleurs, l'isolement d'ARN viral dans le sang et les selles a évoqué la possibilité d'une contamination sanguine ou oro-fécale qui n'a toutefois pas été démontrée à ce jour. La contamination par la muqueuse oculaire pourrait être possible.

A noter qu'il existe des porteurs asymptomatiques peuvent le transmettre.

4. Durée d'incubation:

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques⁷.

Le délai d'incubation de la COVID-19 est de 3 à 5 jours en général, il peut toutefois s'étendre jusqu'à 14 jours. Pendant cette période, le sujet peut être contagieux : il peut être porteur du virus avant l'apparition des symptômes.

5. Contagiosité²¹ :

Le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux peut s'évaluer par un indicateur appelé R0(ou taux de reproduction ou R effectif), correspondant au nombre moyen d'infections secondaires pouvant être générées à partir d'un cas index, dans une population entièrement susceptible d'être infectée, c'est-à-dire qui n'a pas été immunisée contre l'agent infectieux.

Lors du premier mois de l'épidémie en Chine, l'OMS avait estimé le R0 à 2,6 (1,5-3,5). En mars 2020, une méta-analyse montrait que ce R0 était probablement supérieur, estimé à 3,3 (médiane de 2,8 avec un intervalle interquartile à 1-2).

La pratique répétée de reverse-transcriptase polymérase-chain-reaction (RT-PCR) sur prélèvements nasopharyngé a montré que la charge virale était plus élevée lors des premiers jours de symptômes et qu'elle diminuait jusqu'au 11^{ème} jour. La durée de positivité de la RT-PCR pouvait s'étendre jusqu'à 25 jours après l'apparition des premiers symptômes et dépassait 20 jours chez 7/21 patients rapportés dans une étude chinoise. Ces études suggèrent que la contagiosité est probablement plus importante lors des premiers jours de symptômes et qu'elle pourrait persister plus de trois semaines.

Cependant, ces résultats doivent être pondérés, un résultat positif de RT-PCR ne signifiant pas nécessairement que le virus est vivant et qu'il est infectieux. Des cultures virales sont pour cela indispensables.

6. Taux de létalité :

Le taux de létalité dépend de la stratégie diagnostique. Il sera plus faible dans le cadre d'un dépistage de masse qui identifie les personnes symptomatiques et asymptomatiques, alors qu'il sera plus élevé en cas de diagnostic ciblé chez les patients symptomatiques qui présentent des facteurs de risques de maladie sévère ou des critères d'hospitalisation²¹.

Une modélisation effectuée au 30 mars 2020, à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1023 décès, estimait un taux de létalité ajusté de 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de soixante ans²².

Dans l'étude italienne de Grasselli et al, le taux de létalité chez les patients admis en réanimation était de 26 %²¹.

Au Maroc, le taux de létalité est estimé jusqu'à présent à 1.7%, l'un des taux de létalité le plus faible au monde.

7. La prévention:

7.1. Les moyens de prévention dans la population générale^{20,23} :

a. Distanciation sociale ou physique :

Complémentaire du confinement ou déconfinement: celle-ci doit permettre à tout individu d'être à une distance d'au moins d'un mètre de tout autre individu, sauf situation particulière où cette distance peut être supérieure (pratique du sport, etc.).

b. Gestes barrières :

Il s'agit d'un ensemble de gestes et d'attitudes individuelles permettant de réduire le risque de transmission d'un virus à tropisme respiratoire entre deux personnes dans la population (ne pas se serrer la main, ne pas s'embrasser, tousser dans son coude ou dans un mouchoir jetable, etc.).

c. Hygiène des mains (HDM) :

Elle doit être scrupuleusement respectée soit par un lavage des mains à l'eau et au savon (dont l'accès doit être facilité accompagné par la mise à disposition de serviettes à usage unique), soit par une friction hydro-alcoolique (FHA). L'HDM fait référence au lavage fréquent des mains à l'eau et au savon ou à une FHA avec un produit contenant au moins 60% d'alcool selon la norme.

L'HDM est la mesure d'hygiène la plus efficace pour prévenir la transmission croisée des virus comme le SARS-CoV-2. Compte tenu des modes de transmission du SARS-CoV-2, l'HDM doit être réalisée fréquemment dans tous les milieux communautaires (domicile, écoles, lieux de travail, etc.).

d. Port de masque grand public :

Il complète ces 3 mesures principales. Un masque grand public est un masque ayant démontré une efficacité de filtration d'au moins 70% pour des particules de 3 microns émises pour la personne portant le masque. Ces masques sont réutilisables et à usage multiple. Ils doivent répondre à des critères de performance de filtration, de «respirabilité» (pendant une durée maximale de 4h) et de forme. Ces masques devraient être largement distribués dans la population en quantité suffisante sur la durée.

Des règles précises doivent être appliquées pour une efficacité maximale:

- Les masques doivent être portés systématiquement par tous dès lors que les règles de distanciation physique ne peuvent être garanties. Le double port du masque (par les 2 personnes possiblement en contact) garantit en effet une protection efficace.
- Les masques doivent être entretenus selon les indications données par le fabricant concernant le lavage (nombre de lavages, température etc.). Les masques doivent être ajustés et couvrir la bouche, le nez et le menton.
- Les mains ne doivent pas toucher le masque quand il est porté.

- Le sens dans lequel il est porté doit être impérativement respecté: la bouche et le nez ne doivent jamais être en contact avec la face externe du masque.
- Une HDM est impérative après avoir retiré le masque.
- Le port du masque ne dispense pas du respect, dans la mesure du possible, de la distanciation sociale et dans tous les cas de l'HDM.

7.2. Moyens de prévention chez les personnes à risque de formes graves :

a. Mesures de distanciation physique :

Les personnes à risque de formes graves doivent éviter au maximum le contact avec des personnes susceptibles de les contaminer. A ce titre, les déplacements dans des zones de forte densité de population doivent être limités ou organisés pour respecter les mesures de distance physique. Une forme de confinement volontaire est donc souhaitable. En cas de sortie en dehors du domicile, un respect d'une distance physique d'au moins 1 mètre entre deux personnes en milieux extérieur et intérieur (ex. pour faire des courses dans un magasin, etc.). La protection des personnes à risque de forme grave de Covid-19 par cette distance doit être renforcée par le port systématique d'un masque grand public.

b. Port de masque :

Les personnes à risque de forme grave de Covid-19 doivent également porter un masque grand public à domicile en présence de visiteurs et lorsqu'ils sont amenés à sortir de chez eux pour des raisons personnelles ou professionnelles.

Lors de consultations médicales en cabinet libéral ou en milieu hospitalier, les personnes à risque de forme grave doivent porter un masque chirurgical. Les personnes à risque de forme grave de Covid-19 doivent suivre les règles de bon usage du port de masque et leur réutilisation (masque grand public) conformément à la notice du fournisseur.

Les masques doivent être portés sans les toucher. Chaque manipulation doit être suivie d'une hygiène des mains.

c. Visite à domicile:

Pour les personnes présentant un risque de forme grave de Covid-19, il est nécessaire d'appliquer les mesures suivantes:

- Limiter les visites à celles strictement essentielles;
- N'autoriser qu'un seul visiteur par visite;
- Eviter les visites de personnes symptomatiques ou d'enfants; appliquer scrupuleusement les gestes barrières et la distanciation physique : Respecter la distance d'au moins un mètre;
- Ne pas toucher d'objet ou surfaces; la personne à risque portera un masque chirurgical ou grand public;
- Le visiteur doit réaliser une hygiène des mains en arrivant au domicile et porter un masque grand public (double barrière); la pièce dans laquelle la personne reçoit un visiteur comportera une fenêtre et sera ventilée par ouverture de la fenêtre pendant 10 à 15 minutes après la visite en s'assurant de fermer la porte.

d. En milieu de soins:

Les mesures barrières et de distanciation physique doivent scrupuleusement respectées. Le patient doit réaliser une hygiène des mains et porter un masque chirurgical dès le début de sa prise en charge quel que soit le lieu de soin.

En milieu de soins ou en établissement médico-social, la double protection assurée par le port d'un masque chirurgical pour la personne et le soignant est idéale lorsqu'elle est réalisable.

Il est essentiel de privilégier les alternatives aux consultations en présentiel (télémédecine, téléconsultations, renouvellement d'ordonnance par le pharmacien, ...). Il est également important de mettre en place un circuit dédié lorsqu'un patient à risque de forme grave est amené à se déplacer en structures de soins.

7.3. Moyens de prévention pour les professionnels de santé :

Il convient de toujours appliquer les précautions standards de manière systématique dans tous les services des établissements de santé. Les précautions standard sont les suivantes : l'hygiène des mains, l'utilisation des équipements de protection individuelle (EPI) pour éviter le contact direct avec le sang, les liquides biologiques, les sécrétions (y compris les sécrétions respiratoires) et la peau lésée des patients. Les précautions standard comprennent également la prévention des piqures d'aiguille accidentelles ou les blessures par objets tranchants, la gestion des déchets, le nettoyage et la désinfection du matériel et la détergence/désinfection de l'environnement.

En complément des précautions standard, les précautions gouttelettes visent à prévenir la transmission des virus respiratoires. Les professionnels de santé doivent porter un masque chirurgical dès lors qu'ils se trouvent moins de 2 mètres d'un patient. Pendant cette période épidémique, les précautions gouttelette sont à appliquer pour tout patient. Lorsque les soins sont prodigués en contact étroit avec un patient présentant des symptômes respiratoires, les professionnels de santé doivent porter une protection oculaire (masque ou lunettes de protection) pour se protéger de la projection éventuelle de sécrétions, l'hygiène des mains par lavage à l'eau et au savon ou par friction hydro-alcoolique est une mesure primordiale à chaque contact avec le patient ou son environnement.

Lors de la réalisation de gestes invasifs ou de manœuvres au niveau de la sphère respiratoire ou ORL à risque de générer un aérosol (ex. intubation/extubation, aspiration endotrachéale, fibroscopie bronchique, aérosolthérapie, kinésithérapie respiratoire, etc.), les professionnels de santé porteront un masque de protection respiratoire filtrant de type FFP2. Dans ces conditions, le port d'un masque FFP2 sera complété par le port de gants à usage unique, d'une surblouse à manches longues, d'une protection oculaire.

7.4. Mesures complémentaires :

Les risques de contracter la COVID-19 sont plus élevés dans les espaces très fréquentés et insuffisamment ventilés où des personnes infectées passent de longs moments ensemble dans une étroite promiscuité, d'où l'importance d'éviter ces espaces clos, très fréquentés.

La ventilation et la climatisation ont une efficacité relative mais elles peuvent apporter une protection complémentaire.

II. Physiopathologie10,14,24,25:

Les principaux mécanismes qui peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie des lésions multi-organes secondaires à l'infection par le SRAS-CoV-2 comprennent la toxicité virale directe, les lésions des cellules endothéliales et la thrombo-inflammation, la dérégulation de la réponse immunitaire et la dysrégulation du Système rénine angiotensine aldostérone (RAAS). L'importance relative de ces mécanismes dans la physiopathologie du COVID-19 n'est actuellement pas entièrement comprise. Alors que certains de ces mécanismes, y compris l'entrée virale médiée par l'ACE2 et les lésions tissulaires, et la dérégulation du SRAA, peuvent être uniques au COVID-19, la pathogenèse immunitaire causée par la libération systémique de cytokines et les dysfonctionnements de la microcirculation peuvent également survenir à la suite d'une septicémie.

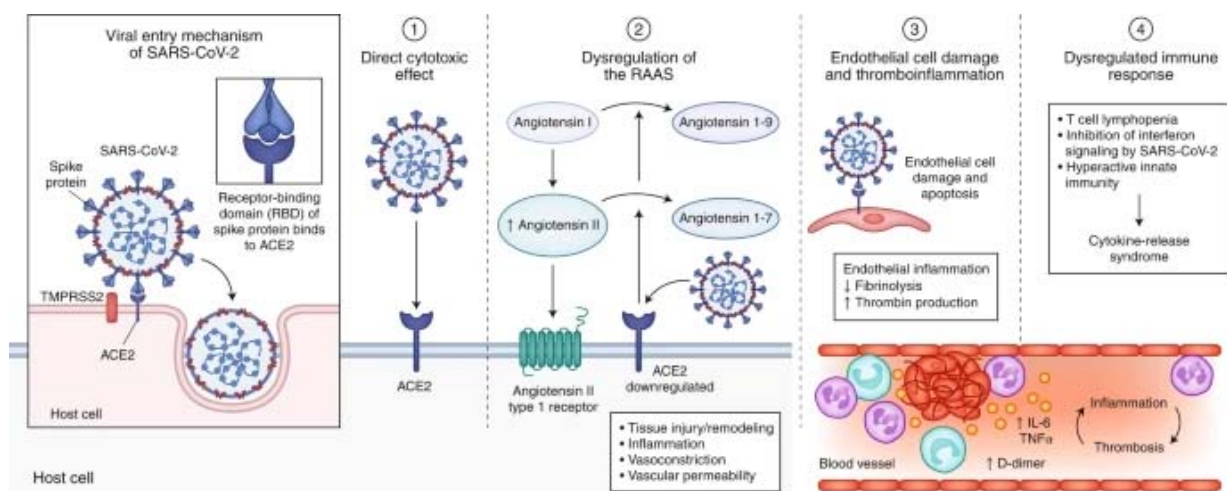


Figure 13: Mécanismes physiopathologiques du SARS-COV-2²⁴.

1. Toxicité virale directe:

Le SRAS-CoV-2 se transmet principalement par exposition directe ou indirecte des voies respiratoires. Il a un tropisme pour les voies respiratoires, compte tenu de la forte expression de l'ACE2, son récepteur d'entrée, dans plusieurs types de cellules épithéliales des voies respiratoires, y compris les cellules épithéliales alvéolaires de type II dans le parenchyme pulmonaire. Le virus SRAS-CoV-2 et l'ARNm sous-génomique isolés des voies aériennes supérieures peuvent être détectés avec succès par RT-PCR. Plus tard dans l'évolution de la maladie, une réplication virale peut se produire dans les voies respiratoires inférieures, qui se manifeste dans les cas graves comme la pneumonie et le SDRA.

Des études évaluant la réplication virale spécifique du site corporel du SARS-CoV-2 ont isolé l'ARN viral d'échantillons fécaux à des titres élevés et moins fréquemment, dans les urines et le sang. Des études histopathologiques ont rapporté un organotropisme du SRAS-CoV-2 au-delà des voies respiratoires, y compris un tropisme rénal, myocardique, neurologique, pharyngien, et gastro-intestinal. En outre, des études de séquençage d'ARN unicellulaire ont confirmé l'expression de l'ACE2 et du TMPRSS2 dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires de type II, les cholangiocytes, les cellules épithéliales gastro-intestinales, les cellules pancréatiques (β - cellules), tubules et podocytes rénaux proximaux. Ces résultats suggèrent que des lésions à plusieurs organes peuvent survenir au moins en partie en raison de lésions tissulaires virales directes. Le mécanisme de propagation extra pulmonaire du SRAS-CoV-2, hématogène ou non, reste insaisissable.

2. Dommages aux cellules endothéliales et thrombo-inflammation:

Les dommages aux cellules endothéliales en vertu de l'entrée médiée par l'ACE2 du SARS-CoV-2 et l'inflammation subséquente et la génération d'un état d'hyper-coagulopathie sont d'autres mécanismes physiopathologiques proposés du COVID-19. L'expression de l'ACE2 a

été démontrée dans l'endothélium artériel et veineux de plusieurs organes, et des études histopathologiques ont trouvé des preuves microscopiques de particules virales du SRAS-CoV-2 dans les cellules endothéliales des reins et poumons. Les Lésions endothéliales d'origine infectieuse (caractérisée par des niveaux élevés de facteur Von-Willebrand) retrouvée dans de multiples lits vasculaires (y compris les poumons, les reins, le cœur, l'intestin grêle, et le foie) chez les patients atteints de COVID-19, peut déclencher une production excessive de thrombine, inhiber la fibrinolyse qui peut être en partie due à une production élevée de PAI1, inhibiteur de l'activation du plasminogène, et activer les voies du complément, déclenchant une thrombo-inflammation et aboutissant finalement à un dépôt de micro-thrombus et un dysfonctionnement micro vasculaire.

La communication croisée plaquettaire-neutrophile et l'activation des macrophages dans ce contexte peuvent faciliter divers effets pro-inflammatoires, tels que la libération de cytokines, la formation de pièges extracellulaires des neutrophiles (TNE) et la formation de fibrine et / ou de micro-thrombus. Les TNE endommagent davantage l'endothélium et activent à la fois les voies de coagulation extrinsèques et les voies de coagulation intrinsèques.

L'hyperviscosité médiée par l'hypoxie et la régulation à la hausse de la voie de signalisation HIF-1 (facteur 1 inductible par l'hypoxie) après une lésion pulmonaire aiguë peuvent également contribuer à l'état pro thrombotique.

L'hypercoagulabilité et le syndrome inflammatoire associés au SARS-CoV-2 semblent fréquemment aboutir à une coagulopathie de consommation, CIVD aggravant le pronostic des patients²⁶;

Enfin, les effets directs induits par les coronavirus peuvent également conduire à un déséquilibre des voies pro et anticoagulantes. De petits rapports de cas et des séries de cas ont démontré la présence d'exsudats fibrineux et de micro-thrombus lors d'examens histopathologiques chez des patients atteints de COVID-19

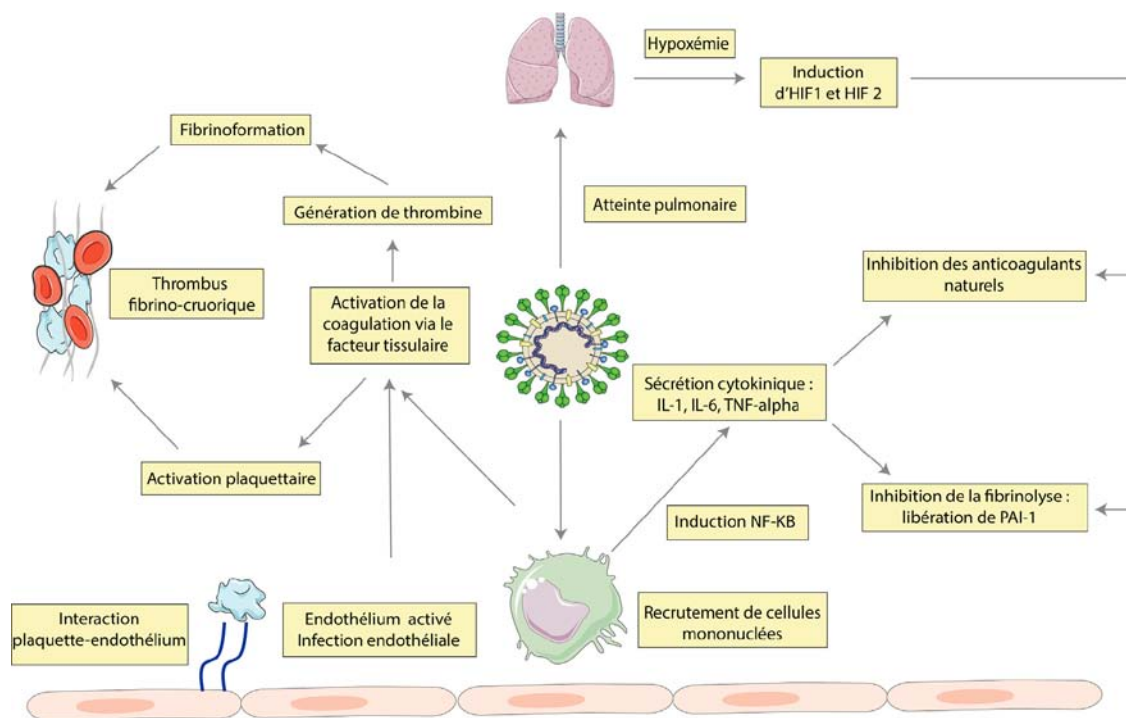


Figure 13: Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19⁸.

3. La réponse immunitaire à SARS-CoV-2 :

3.1. Mécanisme de la réponse immunitaire :

La réponse physiologique à une infection virale est générée initialement au niveau cellulaire, le virus lui-même capable de déclencher plusieurs signaux via l'activation des PRR cellulaires (*Pattern Recognition Receptor*). La présence d'ARN viral au sein de la cellule représente notamment un signal fort de danger qui va déclencher les voies interférons et ses molécules cibles (IRF *Interferon Regulator factors*) ainsi que la voie NFkB. Ainsi les premières lignes de défense sont l'induction des interférons (IFN) de type I et III (IFN alpha, bêta et gamma) la production de facteurs chimiotactiques à l'origine du recrutement localement de cellules inflammatoires, conduisant ensuite à la production de cytokines pro-inflammatoires²⁰.

La réponse innée à l'infection par le SARS-CoV-2 présente des caractéristiques particulières. En effet des données récentes semblent indiquer que la réponse IFN est déficiente

après infection par le SARS-CoV-2 alors même que la production de chimiokines (CCL2, CCL8) et de cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL1RA) reste normale voire exagérée²⁷. De manière intéressante il a également été montré que le récepteur cellulaire du SARS-CoV2, l'ACE2, étant lui-même une protéine de la famille des ISG (*interferon-stimulated genes*) et donc inducible par l'IFN, permettant au virus de détourner la réponse cellulaire et favoriser sa propre réplication²⁸.

Des études récentes révèlent que la dérégulation de l'IFN est essentielle pour déterminer la pathogenèse du COVID-19. Une stimulation efficace par l'IFN ou une administration prophylactique d'IFN au stade précoce avant le COVID-19 grave peut provoquer un état antiviral autonome, restreindre l'infection virale et prévenir la progression du COVID-19. Des défauts génétiques innés et des anticorps auto-réactifs qui bloquent la réponse IFN ont été significativement associés à environ 14% des patients atteints de pneumonie à COVID-19 mettant en jeu le pronostic viral. Dans la plupart des patients COVID-19 graves sans erreur génétique dans les loci géniques pertinents pour l'IFN, la dérégulation de l'IFN s'est progressivement aggravée associée à la situation de pro-inflammation et d'immunopathie, qui est sujette à l'auto-immunité. En outre, la forte corrélation du COVID-19 sévère avec l'ancienneté, les hommes et les individus présentant des comorbidités préexistantes s'expliquera de manière plausible par la coïncidence de l'aberrance de l'IFN dans ces situations. Collectivement, les études actuelles appellent à une meilleure compréhension de la réponse de l'IFN concernant la détermination spatio-temporelle et la spécificité du sous-type contre les infections à SARS-CoV-2, qui sont justifiées pour concevoir des prophylactiques et des thérapies liées à l'IFN²⁹.

Suite à une exposition contaminante, le SARS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales et immunitaires résidentes alvéolaires. La liaison de la protéine Spike virale avec l'ACE2 entraîne une activation de la TNF α -converting enzyme (TACE) par la portion intracellulaire de l'ACE2, responsable d'une sécrétion de TNF α (mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1). La reconnaissance de la protéine Spike par les TLR des monocytes entraîne l'expression de NF- κ B via MyD88. La signalisation NF- κ B entraîne la sécrétion d'IL-6 et de TNF α , responsables d'une inflammation locale. (Mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1). Après entrée du virus dans la

cellule, l'ARN viral est également reconnu par les PRR cytoplasmiques, entraînant l'expression d'IRF3/IRF7 via TRIF, entraînant la production d'interférons de type 1 (IFN-1). Cette production d'IFN-1 sera chez certains patients insuffisante pour contrôler l'infection, favorisant ainsi la réplication virale. Chez d'autres patients, la sécrétion d'IFN-1 sera trop importante, entraînant une hypersécrétion cytokinique et une augmentation de l'expression d'ACE2 sur les cellules épithéliales. Ces différences dans la réponse IFN à l'infection pourraient s'expliquer par des susceptibilités génétiques (mécanisme non prouvé encours d'investigation). La signalisation par les PRR et l'activation des facteurs de transcription entraîne enfin une sécrétion de chimiokines, responsables d'une attraction des cellules mononuclées sur le site de l'infection (PNN, monocytes, macrophages, lymphocytes T). La reconnaissance des antigènes viraux par les cellules présentatrices d'antigène entraîne une activation lymphocytaire T, NK et B, déclenchant une réponse T et NK antivirale avec expression de marqueurs d'exhaustion, ainsi qu'une apoptose lymphocytaire (mécanisme non précisé), ainsi qu'une réponse B mémoire et une production d'anticorps spécifiques et neutralisants⁸.

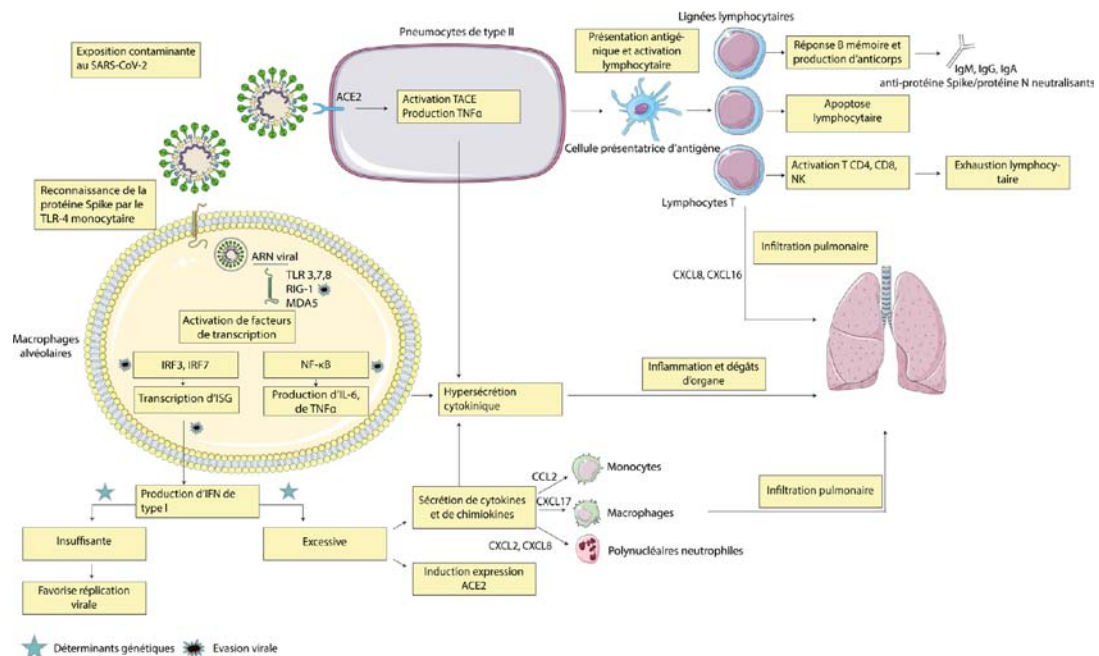


Figure 14: Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2⁸.

3.2. Réponse humorale :

Selon l'article de Stephens et McElrath publié dans la revue de JAMA³⁰, la réponse cellulaire est quasi immédiate avec l'activation des lymphocytes T CD4⁺, renforcée par les lymphocytes T CD8⁺ et atteindraient un pic dans les 2 semaines mais resteraient détectables à des niveaux inférieurs pendant 100 jours ou plus d'observation. Les lymphocytes B vont se différencier soit en plasmocytes et produire les anticorps IgG et IgA dans 5 à 7 jours et les IgG dans 7 à 10 jours après l'apparition des symptômes soit en lymphocytes B mémoires. Ainsi le pic d'IgM et IgA est atteint au 28^{ème} jour. Le pic d'IgG est atteint à la septième semaine. A partir du quatrième mois, la concentration d'IgG devient faible.

Dans cette étude, l'infection COVID-19 pourrait conférer une immunité contre la réinfection, au moins temporairement.

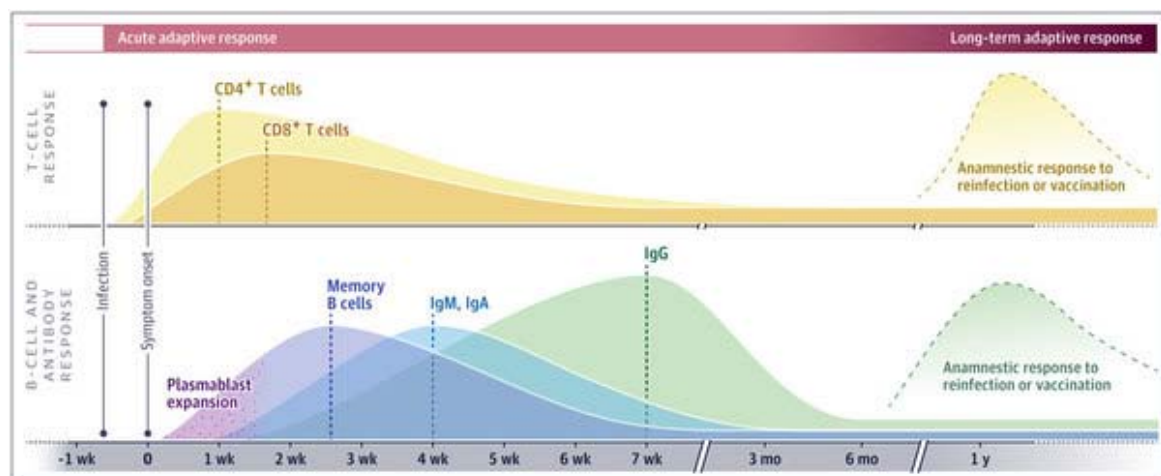


Figure 15 : Réponse immunitaire du SARS-CoV-2³⁰.

Dans une étude réalisée dans le CHU de Strasbourg portant sur 162 patients atteints de formes légères de la COVID-19, montre que des anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2 sont détectés 13 jours après le début des symptômes. L'activité neutralisante des anticorps a augmenté au fil du temps. Les niveaux d'anticorps sont, dans la plupart des cas, compatibles avec une protection contre une nouvelle infection par Sars-CoV-2, au moins jusqu'à 40 jours après le début des signes³¹.

Une réponse immunitaire dérégulée et syndrome de libération de cytokines, en raison d'une sur-activation de l'immunité innée dans le cadre de la lymphodéplétion des cellules T, caractérisent les présentations de COVID-19 sévère. Des études précliniques et humaines antérieures avec des coronavirus humains pathogènes ont proposé une réplication virale rapide, un antagonisme de la signalisation de l'interféron et une activation des neutrophiles et des monocytes-macrophages comme médiateurs de l'hyper inflammation. L'élévation des marqueurs inflammatoires sériques tels que la protéine C-réactive, la Ferritine, le taux de sédimentation érythrocytaire, le D-dimère, le fibrinogène et le lactate déshydrogénase est prédictive d'une maladie critique ultérieure et de la mortalité chez les patients atteints de COVID-19. Ces schémas d'anomalies biologiques ont été comparés dans la lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire (SAM), précédemment mis en évidence dans des échantillons pathologiques de patients décédés d'une infection par le SRAS-CoV. Des niveaux plus élevés de cytokine IL-6 dans le sérum ont également été associés à un pronostic plus défavorable et ont été trouvés en corrélation avec les niveaux de fibrinogène chez les patients atteints de COVID-19²⁴.

4. Dysrégulation du RAAS :

Les fonctions inadaptées du RAAS constituent un autre mécanisme physiopathologique plausible des lésions tissulaires liées à l'infection par le SRAS-CoV-2. Le RAAS est composé d'une cascade de peptides régulateurs qui participent aux processus physiologiques clés du corps, y compris l'équilibre hydro-électrolytique, la régulation de la pression artérielle, la perméabilité vasculaire et la croissance tissulaire. L'ACE2, une amino-peptidase liée à la membrane, est devenue un puissant contre-régulateur de la voie RAAS. L'ACE2 clive l'angiotensine I en angiotensine 1-9 inactive et clive l'angiotensine II en angiotensine 1-7, qui possède des propriétés vasodilatatrices, antiprolifératives et antifibrosantes. Bien que la physiopathologie du SRAS-CoV-2 ne se limite pas exclusivement aux voies liées à l'ACE2, ces résultats peuvent avoir des implications sur les manifestations cliniques extra-respiratoires du COVID-19.

III. Diagnostic du covid 19 :

1. Diagnostic clinique :

La covid 19 peut être asymptomatique ou symptomatique. Dans le cadre du covid asymptomatique, il s'agit de la présence de l'ARN viral dans le prélèvement nasopharyngé avec absence de signes cliniques. Dans le cas du covid symptomatique, la gravité et l'évolution du covid dépend de l'âge du patient, son état d'immunité et de nutrition ainsi que son état général.

1.1. Présentation clinique :

L'infection par le SARS-CoV-2 semble évoluer en trois phases (figure 13). La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après le contagage et qui concernerait 70% des patients infectés. une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible et environ 3.4% des patients développaient un SDRA dans un délai médian de 8 jours après le premier symptôme²¹.

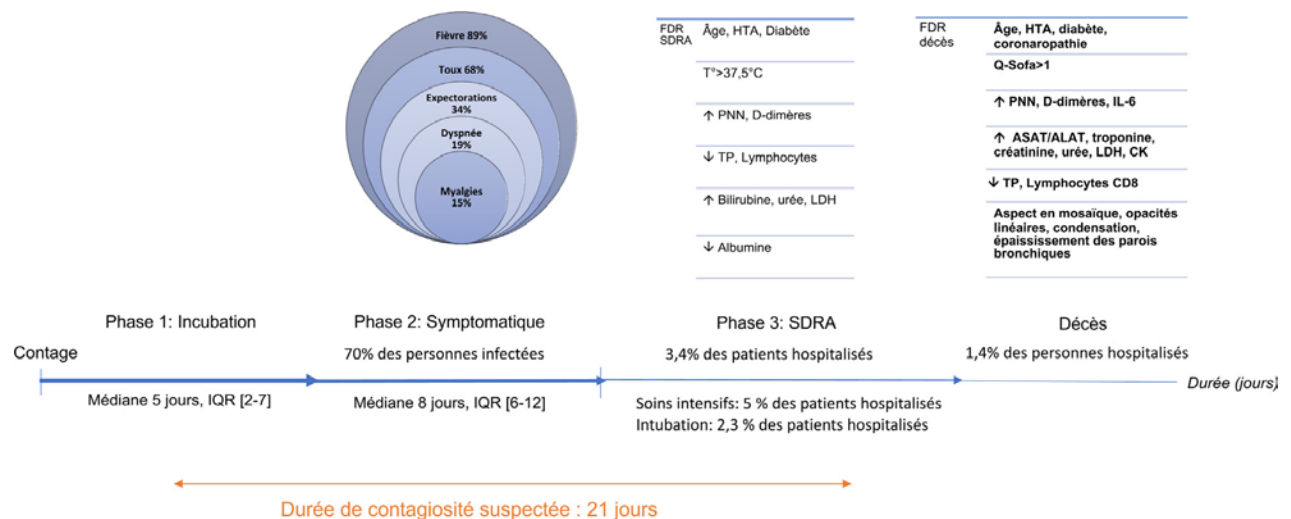


Figure 16 : Phase d'évolution de l'infection à SARS-CoV-2²¹.

1.2. Formes symptomatiques :

Aucune caractéristique clinique spécifique ne permet encore de distinguer de manière fiable le COVID-19 des autres infections respiratoires virales.

Cependant, différentes manifestations cliniques ont été remarquées, allant de formes pauci symptomatiques ou évoquant une pneumonie, sans ou avec signes de gravité (SDRA, voire défaillance multiviscérale). Toutefois des formes avec symptomatologie digestive, état confusionnel, initialement non fébriles sont souvent au premier plan chez les personnes âgées.

a. La fièvre :

La fièvre est rapportée chez 71 à 89% des patients selon les études, elle peut être absente lors de l'admission du patient et évoluée au cours de son hospitalisation.

Des frissons ont également été rapportés chez 11 à 18 patients atteints de covid 19.

L'évolution clinique de la fièvre n'est pas encore entièrement connue, mais selon les cas rapportés jusqu'à présent, elle peut être prolongée ou intermittente.

b. Signes généraux :

L'asthénie et les myalgies semblent les deux signes généraux les plus rapportés :

L'asthénie peut être présente chez 29 à 46% des cas, les patients peuvent aussi décrire une sensation de faiblesse généralisée.

Les myalgies sont rapportées dans 15 à 60% des cas.

c. Manifestations respiratoires :

La pneumopathie semble être la manifestation de l'infection la plus fréquente, caractérisée principalement par de la fièvre, une toux généralement sèche, une dyspnée et des infiltrats bilatéraux à l'imagerie thoracique. Il n'y a pas de caractéristiques cliniques spécifiques permettant de distinguer de manière fiable le COVID-19 des autres infections respiratoires virales.

Une toux productive a été aussi rapportée chez 26 à 42% des patients.

La dyspnée semble être plus fréquente chez les patients qui ont la forme sévère de la maladie et ceux admis aux soins intensifs, avec un délai moyen entre l'apparition des symptômes et le développement de la dyspnée est généralement de 5 à 8 jours.

Une hypoxie silencieuse a été également rapportée chez certains patients.

d. Manifestations extra-respiratoires :

d.1. Symptômes digestifs³²:

Plusieurs études convergent depuis peu, dans la description des signes digestifs liés à COVID-19. Plusieurs hypothèses tentent de l'expliquer notamment le fait que la COVID-19 provoque une augmentation de l'expression du récepteur ACE2 dans le foie d'une part et d'autre part, le virus peut endommager directement ou indirectement le système digestif par la tempête cytokinique de l'hyper inflammation.

Les différentes manifestations décrites sont :

- L'anorexie rapportée dans 10 à 41 % des cas,
- Les nausées, vomissements, diarrhées chez 1 à 14% des cas, les patients peuvent présenter des nausées ou de la diarrhée 1 à 2 jours avant l'apparition de la fièvre et les signes respiratoires.
- Des douleurs abdominales auraient été rapportées chez près de 2% des patients.

Un cas de stéatose micro vésiculaire modérée hépatique a été décrit chez un patient COVID-19; des échantillons de tissu d'estomac, de duodénum et de muqueuse rectale ont été confirmés positifs pour l'ARN du SARS-CoV-2³³.

d.2. Signes ORL :

Une augmentation des consultations médicales pour anosmie/agueusie sans obstruction nasale a également été rapportée dans le contexte de la pandémie provoquée par le SARS-CoV-2²¹.

Ces troubles de l'odorat surviennent soit avant l'apparition des symptômes généraux et ORL (dans 12% des cas), soit pendant (65% des cas) ou soit après (23% des cas).

Dans 20% des cas, l'anosmie n'est pas associée à des symptômes ORL.

De manière surprenante, les femmes sont nettement plus atteintes par cette anosmie (92% d'anosmie chez les femmes contre 82% chez les hommes) et cette différence liée au sexe est significative sur le plan statistique. 44% des patients ont déjà récupéré leur odorat dans un délai court de 15 jours. Les autres patients doivent garder un bon espoir de récupération qui pourrait se faire dans les 12 mois de l'apparition des symptômes (la récupération nerveuse est processus lent). La récupération du goût est aléatoire, peut se faire avant, en même temps, ou après la récupération de l'odorat.

d.3. Signes neurologiques :

Les manifestations neurologiques associées à la COVID 19 sont généralement bénignes, principalement des céphalées observées en moyenne dans 25% des cas et des étourdissements dans environ 10 à 15% des cas.

Une altération de la conscience (somnolence, confusion, coma) peut aussi être présente lors de l'admission des patients à l'hôpital, et est généralement associée à un mauvais pronostic.

d.4. Signes cutanés :

Une augmentation des lésions de type pseudo-engelure a été rapportée par plusieurs médecins en Europe, et se manifestent généralement après l'apparition des symptômes de la COVID, ces lésions sont localisées principalement au niveau des pieds (57–85.7%) et des mains (6–34.7%)

Des lésions vésiculeuses semblables à la varicelle, ainsi que des lésions cutanées de nature non spécifique (exanthème, urticaire prurigineux ou non) semblables à celles observées dans d'autres infections virales ont aussi été constatées chez certains patients ayant été diagnostiqués COVID 19.

Certaines manifestations attribuables à des dommages vasculaires ont également été rapportées et caractérisées comme étant des lésions apparentées à une vascularite ou gangrène des extrémités, une acro-ischémie, des lésions purpuriques ou un livedo réticulé.



Différentes manifestations cutanées associées au COVID-19 : Exanthème maculeux ou maculo-papuleux (A Hunt M et al 10.5811/cpcem.2020.3.47349 -B). Urticaire (C). Erythème polymorphe (D). Eruption à type de varicelle (E-F).

Figure 17 : Manifestations cutanées associées au covid.³⁴



Lésions ischémiques périphériques : Lésions à type d'engelures principalement chez des enfants, adolescents et jeunes adultes pour la plupart asymptomatiques ou présentant des symptômes légers possiblement corrélés avec le COVID-19 (A-B-C-D). Lésions acro-ischémiques micro-thrombotiques évoluant vers la nécrose et la gangrène observées chez les patients COVID-19 en situation sévère ou critique (E-F-G-H Zhang et al. 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006)

Figure 18 : lésions ischémiques observés chez certains patients diagnostiqués covid.³⁴

d.5. Manifestations ophtalmologiques :

Des atteintes ophtalmologiques à type de conjonctivite ont également été décrites, dont une a été objectivée par RT-PCR sur prélèvement conjonctival. Elles semblent associées aux formes sévères de la maladie²¹.

La conjonctivite à COVID 19 se présente comme une conjonctivite virale classique dans un contexte d'infection à SARS-CoV-2. Les patients présenteront une rougeur oculaire et sensation de grain de sable au niveau des deux yeux ou unilatéral. En principe une baisse de l'acuité visuelle et une douleur oculaire ne sont pas associés. De rare cas de covid dont la seule manifestation était une kérato-conjonctivite d'allure virale ont été signalés³⁵.

Toutefois, Marinho et al ont rapporté tout récemment une série de 12 patients atteints de COVID-19, dont 2 hospitalisés (aucun en soins intensifs), présentant des atteintes rétinienne. Les patients, qui avaient bénéficié d'un bilan ophtalmologique complet, présentaient tous sur l'examen par tomographie en cohérence optique maculaire des lésions hyper réfléchives dans les couches ganglionnaire et plexiforme interne, prédominant dans la zone interpapillomaculaire. En outre,

quatre patients présentaient également des nodules cotonneux associés à des hémorragies rétinienne de petite taille le long des arcades vasculaires. Ces anomalies étaient asymptomatiques, sans baisse de vision, ni inflammation intraoculaire, ou anomalie du réflexe pupillaire³⁶.

1.3. Formes cliniques du COVID 19 :

a. Forme bénigne de la maladie :

La forme bénigne représente 40%, qui se traduit par:

- Des signes généraux : fièvre, asthénie, myalgie.
- Des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieurs à type de toux, maux de gorge, éternuement ou écoulement nasal.
- Des symptômes digestifs : représenté par douleurs abdominales, nausées, vomissement ou diarrhées.

b. Forme modérée de la maladie :

Selon l'OMS, 40% des patients présente une forme modérée de la maladie, définit par la présence de signes cliniques de pneumonie à savoir fièvre, toux, une polypnée, mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris $SpO_2 \geq 90\%$ en air ambiant.

c. Forme sévère de la maladie :

L'OMS rapporte que l'aggravation de l'état clinique des patients est présente chez 15% des personnes atteintes de covid 19, et se définit par la présence de signes cliniques de pneumonie plus l'un des signes ou symptômes suivants : fréquence respiratoire > 30 respirations/min ; détresse respiratoire sévère ; ou $SpO_2 < 90\%$ en air ambiant.

d. Forme critique de la maladie :

La covid 19 peut être responsable chez 5% des patients d'un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un état septique et un choc septique, une thromboembolie et/ou une défaillance multiviscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë.

d.1. SDRA :

Se définit selon les critères de Berlin du SDRA, par la survenue d'une insuffisance respiratoire sévère après 7 à 10 jours d'évolution, cette détresse respiratoire est non totalement expliquée par une insuffisance cardiaque, rénale, ou hépatique ni de surcharge volémique, elle se traduit à l'imagerie thoracique par des opacités bilatérales non expliquée par des épanchements pleuraux, des atélectasies ou des nodules, avec une hypoxémie (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$).

La gravité est évaluée selon le rapport P/F :

- SDRA bénin : $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ (avec une PEP ou PPC $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).
- SDRA modéré : $100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ (avec une PEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).
- SDRA sévère : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ (avec une PEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$).

d.2. Etat septique :

Dysfonctionnement aigu d'un organe, engageant le pronostic vital, dû au dérèglement de la réaction de l'hôte à une infection présumée ou avérée.

Les signes de dysfonctionnement d'un organe sont notamment les suivants : altération de l'état de conscience ; dyspnée; faible saturation en oxygène ; oligurie ; tachycardie ; pouls faible; froideur des extrémités ou hypotension ; marbrures; ou mise en évidence en laboratoire d'une coagulopathie, d'une thrombopénie, d'une acidose, d'un taux élevé d'acide lactique ou d'une hyperbilirubinémie.

d.3. Choc septique :

Il est défini par l'apparition ou la persistance d'une hypotension artérielle ($\text{PAS} < 90$ ou $\text{PAD} < 40 \text{ mmHg}$) ou de signes francs d'hypoperfusion périphérique (Lactatémie $\geq 4 \text{ mmol/L}$, oligurie) malgré un remplissage vasculaire adéquat, au cours d'un sepsis grave, ou d'emblée chez un malade ayant des signes d'infection, nécessitant des vasopresseurs pour maintenir une $\text{PAM} \geq 65 \text{ mm Hg}$ et un taux sérique d'acide lactique $> 2 \text{ mmol/L}$.

d.4. Complications rénales³⁷⁻⁴⁰:

Les reins sont parmi les organes cibles, les plus fréquemment touchés par le virus après les poumons. La fréquence élevée de l'atteinte rénale est expliquée par la présence du récepteur viral ACE2 et de ses corécepteurs à la surface de cellules rénales. Le virus est ainsi susceptible d'affecter plusieurs compartiments du rein, dont les glomérules, l'endothélium et le tubule proximal.

Des données récentes, suggèrent une dysfonction tubulaire proximale très fréquente chez les patients avec COVID-19, causant protéinurie de bas poids moléculaire (beta-2-micro globulinurie), amino-acidurie, hypophosphatémie et hypo uricémie dans un bon nombre de cas. Ces anomalies, exceptionnelles dans la population générale, sont spécifiques de la COVID-19 et sont associées à un pronostic défavorable. Il est donc hautement probable que l'atteinte rénale par le coronavirus puisse aider à un diagnostic précoce, et qu'elle soit un marqueur fiable de la sévérité de la COVID-19.

L'atteinte rénale peut se présenter sous forme d'une insuffisance rénale aigue (5-35% des patients), d'une hématurie (30-40%) et ou d'une protéinurie (40-65%).

La mortalité associée au COVID-19 est, elle, significativement influencée par la présence ou l'absence d'une insuffisance rénale à l'admission (33,7 vs 13,2 % respectivement), ou par le développement d'une IRA durant le séjour. Une élévation de la créatininémie à l'admission est observée plus fréquemment (9,6 vs 1 %) chez les patients qui connaîtront une évolution hospitalière défavorable telle qu'une admission en réanimation ou le décès. Après une admission en réanimation, la nécessité de recourir à une dialyse concerne environ 5,5 à 11,9 % des patients et confère alors une mortalité très élevée.

d.5. Complications endocriniennes²⁰:

Des atteintes endocriniennes sont possibles lors d'une infection Covid-19. Elles sont principalement thyroïdiennes, surrénaliennes et hypothalamo-hypophysaires.

L'infection virale est possible dans ces tissus : le récepteur ACE2 y est exprimé. Une étude autopsique a montré des remaniements inflammatoires des tissus thyroïdiens et surrénaliens.

Il a été identifié des séquences de génome viral SARS-CoV dans le tissu hypothalamique simultanément à la présence d'un œdème et d'une dégénérescence neuronale. Les remaniements inflammatoires thyroïdiens ont aussi été observés lors du SARS-cov1.

Chez 61 patients touchés par le SARS-CoV ont été observées la survenue d'insuffisance corticotrope (39,7 %), thyroïdienne et hypothyroïdie périphériques (6,7 %). Parmi ces derniers, 3 % avaient été en thyrotoxicose transitoire. La survenue était tardive faisant suspecter des mécanismes de dégénérescence ou d'auto-immunité.

d.6. Complications cardiovasculaires :

Comme au cours des infections à SARS-CoV et à MERS-CoV, des atteintes myocardiques aiguës (atteintes ischémiques, arythmies, myocardites aiguës) ont été rapportées au cours de l'infection à SARS-CoV-2 et sont associées à une mortalité plus élevée.

L'atteinte cardiovasculaire au cours de la COVID-19 peut survenir par différents mécanismes direct ou indirect. Les données disponibles dans la littérature ont prouvé des atteintes cardiaques variées :

- Une atteinte myocardique directe : via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, que les cardiomyocytes expriment de manière important.
- Une atteinte myocardique indirecte par infarctus : le plus souvent suite à la rupture de plaque favorisée par l'infection comme avec la grippe ; secondairement l'hyperinflammation avec la tempête cytokinique qui va potentialiser le risque d'infarctus ;
- Des cas de lésion myocardique aiguë (souvent secondaire à la pneumopathie hypoxémiante) ;
- Des cas de myocardite parfois fulminante, Doyen et al ont rapporté, chez un patient de 69 ans infecté par le SARS-CoV-2, un cas de myocardite objectivé par une modification ECG, une élévation de la troponine et un rehaussement retardé subépicaire après l'injection de gadolinium sur l'IRM cardiaque.
- Des arythmies cardiaques (favorisées probablement par les troubles métaboliques, l'hypoxie, le stress neurohormonal et inflammatoire dans le contexte du SDRA), les

complications arythmiques du Covid-19 comprennent la fibrillation auriculaire, les troubles de conduction, la tachyarythmie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire

- Des cardiomyopathies ;
- Des cas d'insuffisance cardiaque et la maladie veineuse thromboembolique : la COVID-19 est associée à un risque thromboembolique élevé ; plusieurs facteurs entrent en compte dans ce risque (l'inflammation, l'alitement et les comorbidités) ;

Une souffrance myocardique est retrouvée chez 10 à 20 %des patients, documentée par une élévation de la troponine au delà du 99epercentile, des modifications électrocardiographiques et/ou écho cardiographiques. Elle est plus fréquente en réanimation.

d.7. Complications neurologiques :

Les atteintes neurologiques du COVID-19 sont fréquentes surtout dans les formes sévères du COVID-19 nécessitant une hospitalisation en réanimation. Les présentations clinico-radiologiques sont hétérogènes. Une évaluation neurocognitive à distance est souhaitable. L'impact à long terme reste à déterminer⁴¹.

Dans une étude portant sur 214 patients COVID-19, 78 (36,4%) patients présentaient des manifestations neurologiques⁴². Ces dernières peuvent être centrales ou périphériques.

o Les manifestations neurologiques centrales :

- les encéphalites : le premier cas d'encéphalopathie liée à la COVID-19 a été décrit par le radiologue Américain Griffith B⁴³; aucune explication physiopathologique n'est fournie concernant cette encéphalopathie hémorragique. Elle serait due à un « orage cytokinique » intracérébral ;
- les myélites : Zhao K et al⁴⁴ ont décrit le premier cas de myélite aigue en mars à Wuhan ;
- les troubles de la vigilance : Comme rapporté dans l'étude Chinoise de Mao L et al⁴², l'altération de la conscience était rapportée dans 14,8% des cas. Une autre étude Chinoise de Chen T et al⁴⁵ portant sur 99 patients, indique que 9% des patients avaient des troubles de la conscience.

o Les manifestations neurologiques périphériques :

- Le syndrome de Guillain-Barré^{46,47}: le premier cas syndrome de Guillain-Barré lié à COVID-19 a été décrit par Zaho H et al; les auteurs décrivent un tableau clinique fait de tétraplégie ascendante aréflexique, sans fièvre, ni toux, ni douleurs thoraciques ou diarrhée.
- Des douleurs neuropathiques isolées sont également possibles. Certains patients présentent une atteinte neurologique, qui avait déjà été rapportée lors de l'épidémie provoquée par le SARS-CoV-1⁴³.

Les événements vasculaires cérébraux à savoir les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, hémorragique ou vascularite sont aussi décrits dans les formes sévères de la COVID⁴⁸.

d.8. Complications thromboemboliques⁴⁹:

La COVID-19, surtout dans sa forme sévère, est associée à une coagulopathie responsable d'une incidence accrue de thromboses veineuses et artérielles, d'embolies pulmonaires et de micro thrombus pulmonaires.

Les complications thromboemboliques veineuses semblent être fréquentes. Il s'agit de thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs, d'embolies pulmonaires (EP), de thromboses sur cathéters. Les thromboses sont surtout observées parmi les patients des USI qui cumulent des facteurs de risque : alitement, état infectieux, cathéters veineux centraux, paralysie musculaire induite par la sédation, administration de vasoplégiques.

Outre la MTEV classique, les autres complications thrombotiques sont des thromboses artérielles (infarctus du myocarde, AVC), des occlusions thrombotiques de filtre d'hémodialyse, de cathéters et d'équipements d'oxygénation extra-pulmonaire. Ces complications thrombotiques sont typiquement observées chez des patients sévèrement malades admis en USI.

Le développement de microthrombi intra-pulmonaires semble être une complication particulièrement fréquente du COVID-19. C'est ce que suggèrent les études d'autopsie. Ces micro-thromboses seraient la conséquence d'une réaction inflammatoire intra-pulmonaire sévère.

d.9. Complications infectieuses^{20,50}:

La prévalence de la coïnfection était variable parmi les patients COVID-19 dans différentes études, cependant, elle pourrait atteindre 50% chez les non-survivants.

La coïnfection peut être :

- Virale : plusieurs études ont rapportées des coïnfections virales, le virus de la grippe A, le rhinovirus / entérovirus étaient les co-pathogènes les plus courants, le para influenza, le métapneumovirus, le virus de la grippe B et les autres coronavirus ont également été signalés comme co-pathogènes.
- Bactérienne : En cours d'hospitalisation, l'infection bactérienne peut survenir chez 14 % des cas hospitalisés et semble s'intégrer dans un contexte nosocomial impliquant des infections à bactéries multi résistantes dans des séries où le pourcentage de patients sous antibiotiques est très élevé. Sur 191 patients décrits dans l'étude de Zhou et al, 95 % recevaient des antibiotiques alors qu'une complication bactérienne bien définie n'a été rapportée que chez 28 (15%) patients. Parmi les agents pathogènes décrits dans la littérature responsables de la coïnfection sont : Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila et Acinetobacter baumannii.
- Fongique : Dans l'étude de Chen et al. sur 99 patients atteints de COVID-19, 4 (4,0%) avaient des coïnfections fongiques, y compris Candida albicans et Candida glabrata. Des cas d'aspergillose pulmonaire ont été décrits.

1.4. Facteurs de risques de forme grave^{20,51,52,52-54}. :

Dans la revue de la littérature, les facteurs épidémiologiques, cliniques associés à la survenue de forme grave de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) sont définis comme suit.

- o Age avancé : un âge supérieur à 56 ans.
- o Sexe masculin.

- o Pathologie cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée, antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque;
- o Diabète non équilibré ou compliqué ;
- o pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;
- o insuffisance rénale chronique dialysée ;
- o obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 ;
- o cancer évolutif sous traitement hors l'hormonothérapie ;
- o patients atteints de cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins;
- o Personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise.
- o Personnes présentant un syndrome drépanocytaire majeur ou ayant un antécédent de splénectomie ;
- o Un score Quick-Sofa > 1 (c'est-à-dire la présence d'au moins deux des trois paramètres suivants : fréquence respiratoire ≥ 22 /minute, trouble des fonctions supérieures (confusion, désorientation, score de Glasgow < 15), pression artérielle ≤ 100 mmHg) est significativement associé à la mortalité.

Les facteurs de risque pour lesquelles les données de la littérature sont limitées ou controversées : les dyslipidémies ;

- o La prise de statines ;
- o La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons ;
- o L'infection par le VIH ;
- o La thalassémie ;
- o Le syndrome de Down (trisomie 21) ;
- o Le groupe sanguin A (risque d'acquisition de l'infection) ;
- o La dysfonction du microbiote intestinal.

L'étude de Knight SR et al⁵⁵ a pour objectif de développer et valider un score prédictif de mortalité dit 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) un score de 0 à 21. Elle repose sur une cohorte prospective de patients admis à l'hôpital pour Covid-19. Elle prend en compte les données disponibles dans les établissements de santé. Pour la phase de dérivation, 35 453 patients adultes ont été recrutés dont 32,2% sont décédés. Outre les données cliniques et biologiques (fréquence respiratoire, saturation en O₂, état de conscience, urée, CRP) le score inclut l'âge, le sexe et le nombre de comorbidités. Il a une bonne performance prédictive (valeur prédictive positive (VPP) 62%, valeur prédictive négative (VPN) 99%). Ce score confirme le rôle majeur de l'âge qui est la variable qui contribue le plus au score qui peut être établi pour un patient lors de sa prise en charge à l'hôpital. Ce score permet également de déterminer des groupes de patients à risque de décès. Ainsi moins de 2% des décès sont observés dans le groupe à faible risque avec score inférieur à 3, moins de 10% dans le groupe à risque intermédiaire, 35% dans le groupe à risque élevé (score de 9 à 14), plus de 60% dans le groupe à risque très élevé (score supérieur ou égal à 15).

Les principales limites de cette étude sont l'impossibilité de comparer ce score à d'autres scores pronostiques qui nécessitent plusieurs paramètres non pris en compte et surtout l'absence de prise en compte de facteurs de risque importants comme l'HTA, un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'infarctus du myocarde, d'un asthme, l'inclusion de ces pathologies pouvant, selon les auteurs impacter la performance et la généralisation du score. Par ailleurs le modèle est construit à partir d'une population âgée (73 ans en moyenne) et est donc difficilement extrapolable aux populations plus jeunes.

2. Diagnostic biologique :

Poser rapidement le diagnostic de COVID-19, avec le plus d'exactitude possible est la pierre angulaire du contrôle de la pandémie.

2.1. Eléments d'orientation :

A cause de la diversité des tableaux cliniques, devant toute suspicion clinique du covid doit faire pratiquer immédiatement une recherche de SARS-CoV-2.

Les examens paracliniques dans le cadre de la COVID 19 sont variés et multiples. Certains ont une valeur d'orientation diagnostique, d'autres sont plus spécifiques de la COVID 19.

a. Perturbation biologique :

Certaines modifications de l'hémogramme sont très évocatrices du covid :

- Hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile.
- Lymphopénie.
- Anémie et la thrombopénie semblent des anomalies rares.

Anomalies du bilan d'hémostase :

- Diminution du TP
- Augmentation des D-Dimères.

Autres paramètres peuvent être indicateurs d'une infection à SARS-CoV-2 :

- Une augmentation de la CRP.
- Une hyperferritinémie, une augmentation de LDH.
- Elévation des ASAT/ALAT, une hyperbilirubinémie.
- Une hyponatrémie qui peut être secondaire soit à une libération de l'ADH par perte digestives ou faible apport hydrique ou à une sécrétion inappropriée de l'ADH induite par une pneumonie, insuffisance respiratoire ou autres comorbidités⁵⁶.

2.2. Diagnostic virologique de confirmation :

Un cas suspect cliniquement de covid doit faire l'objet obligatoirement d'une confirmation virologique.

Le diagnostic virologique permet :

1. De confirmer le diagnostic afin d'arrêter la propagation du virus.
2. Une meilleure et adéquate prise en charge selon la forme clinique.
3. Une surveillance médicale.
4. L'éviction de prise médicamenteuse inutile.

Parmi les tests diagnostiques qui nous permettent de confirmer le COVID, la réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel (RT-qPCR), et le test de diagnostic rapide basé sur la détection de l'antigène spécifique du SARS-CoV-2 sont deux méthodes utilisées dans la phase précoce des manifestations infectieuses.

Les tests de détection des anticorps sériques (ELISA et test de flux latéral) sont utilisés dans la phase ultérieure et après la guérison.

a. RT-PCR^{7,57} :

Systématiquement réalisée, c'est la technique de référence pour le diagnostic du COVID 19, réalisée à l'aide d'écouvillons nasopharyngé ou d'autres échantillons (aspiration nasopharyngé, expectoration, LBA, aspiration bronchique, salive).

a.1. Etape pré analytique:

Selon les recommandations de l'OMS, la manipulation des prélèvements microbiologiques d'un patient suspect de Covid-19 peut se réaliser dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 2 en respectant les bonnes pratiques de travail, surtout lors des manipulations pouvant entraîner accidentellement des aérosols, en mettant à disposition une conduite à tenir en cas d'incident. La culture du virus doit se faire dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 3⁷.

❖ Prélèvement :

Actuellement, le diagnostic spécifique de Covid-19 est réalisé par une RT-PCR spécifique sur un écouvillonnage nasopharyngé.

Tout d'abord, il faut suivre les mesures de prévention de contamination lorsque des échantillons sont prélevés sur un cas suspect. L'examineur doit porter des gants, un masque respiratoire FFP2/N95, une blouse et des lunettes de protection ou une visière protectrice. Le patient doit être coopératif, il doit être assis dans une position détendue et confortable pendant le prélèvement de l'échantillon; demandez au patient de se moucher d'abord, et de placer la tête légèrement en arrière (Figure 19): soutenez-la avec la main non dominante, ou appuyez-la contre le mur afin minimiser les mouvements subis incontrôlés pendant la prise d'échantillon, et tenez-vous debout légèrement en décalé par rapport au patient pour éviter le risque de contamination en cas de toux ou d'éternuement soudain. Informez le patient de la gêne potentielle pendant le prélèvement de l'échantillon.

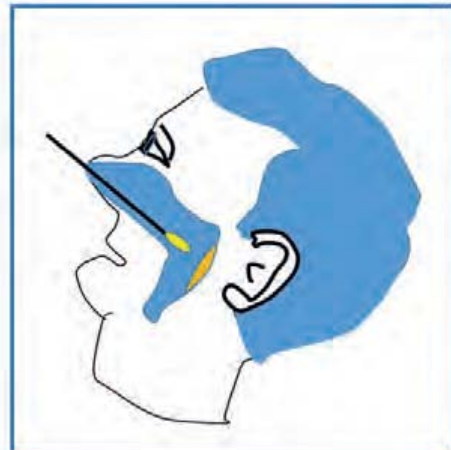


Figure 19 : Position correcte de la tête du patient lors de la réalisation d'un prélèvement nasopharyngé⁵⁷.

Dans la mesure du possible, les échantillons doivent d'abord être prélevés dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes chez les patients répondant à la définition de cas ; seuls des écouvillons stériles en coton, en polyester ou en nylon (écouvillons floques) avec tige en plastique souple doivent être utilisés (ne pas perdre de vue que les matériaux constituant des écouvillons non conformes peuvent inactiver les particules virales ou inhiber les tests PCR).

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

Les prélèvements à réaliser pour le diagnostic initial de Covid-19 sont les suivants : nasopharyngé et un prélèvement des voies respiratoires basses (crachats, LBA, ATB) en cas d'atteinte parenchymateuse et le sang.

❖ Acheminement :

Le clinicien doit informer le laboratoire de la suspicion d'infection Covid-19. Les échantillons respiratoires sont adressés au laboratoire par un transporteur en utilisant un conditionnement de catégorie B (norme UN 3373)/triple emballage (tube – contenant rigide à visser – Biotainer rigide UN 3373).

Ne pas utiliser de pneumatique.

a.2. Etude analytique :

La détection du génome viral (ARN) dans les voies aériennes supérieures (le nasopharynx ou l'oropharynx) est l'un des piliers du diagnostic de l'infection provoquée par SARS-CoV-2. Elle se fait concrètement en analysant la présence du virus au sein d'un écouvillon nasopharyngé prélevé chez un patient suspect.

La première étape de la RT-PCR consiste à rétrotranscrire l'ARN du SARS-CoV-2 en ADN complémentaire ou ADNc qui sera la suite amplifié. Cette étape est assurée par une ADN-polymérase-ARN-dépendante qui synthétise le brin d'ADNc simple brin à partir de la matrice ARN. Le second brin est synthétisé grâce à une amorce et une ADN polymérase. Cette étape est suivie par la dénaturation qui consiste à chauffer l'échantillon pendant 10 à 15 minutes à une température de 95°C, ce qui permet une séparation des deux brins de l'ADNc. L'hybridation consiste la troisième étape de ce processus qui se déroule à une température comprise entre 50 et 60°C, les amorces sont de courtes séquence ADN qui se fixent spécifiquement à l'ADN à amplifier. Les amorces fonctionnent par paires (un sens 5'-3' servira de base pour l'élongation du brin anti-sens et un anti-sens 3'-5' servira de base pour l'élongation du brin sens 5'-3'). La dernière étape consiste en élongation réalisée par la Taq polymérase active à une température de

72°C, qui permet en se fixant à l'amorce de synthétiser un brin d'ADN complémentaire à la matrice grâce aux désoxyribonucléotides disponibles dans le milieu. Après cette étape, le cycle reprend du début. Les cycles se succèdent jusqu'à que la quantité d'amplicon est suffisamment importante pour être détecté (figure 20).

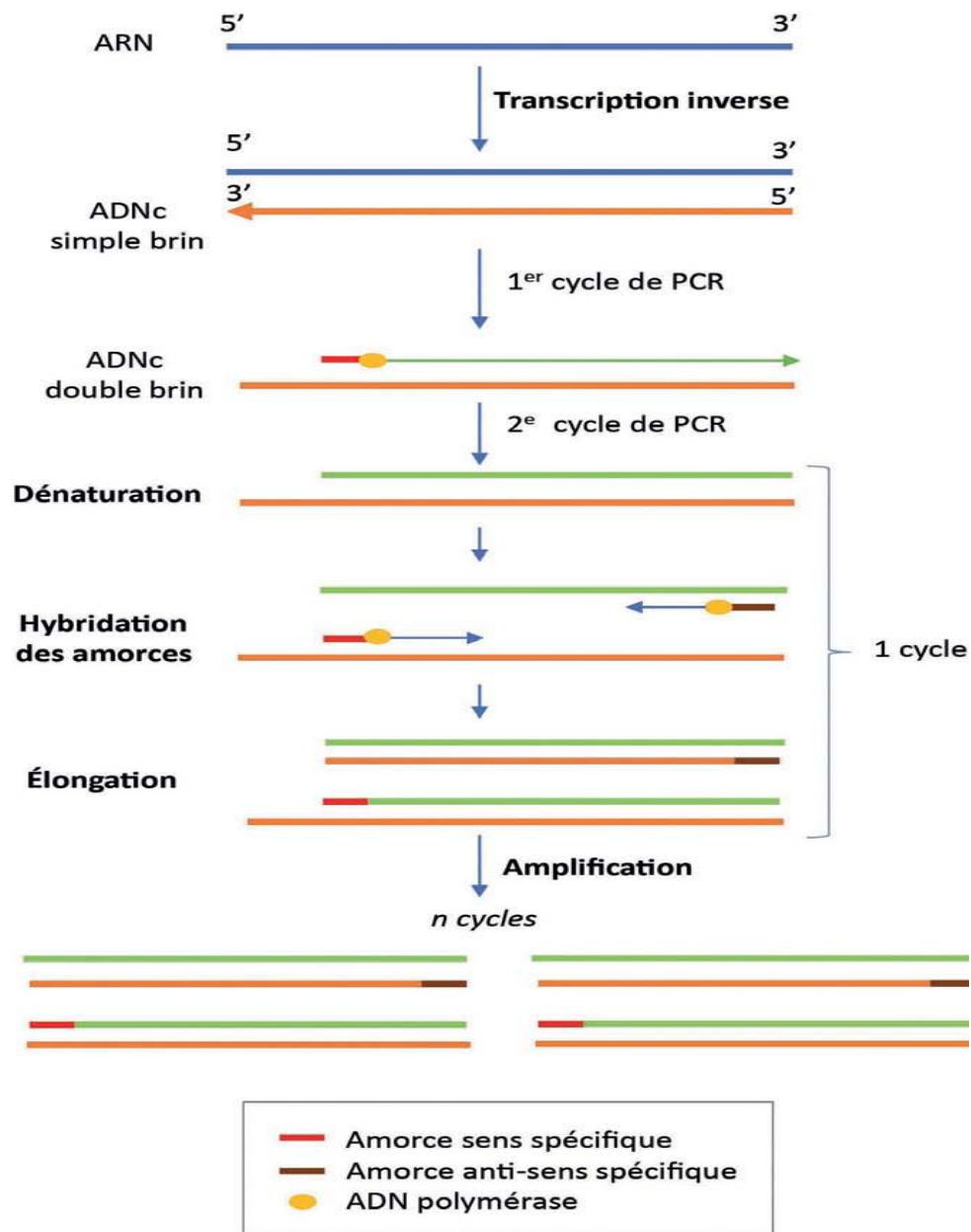


Figure 20: Les étapes de la RT-PCR⁵⁸.

Au laboratoire, nous utilisons le «protocole de Berlin» qu'était développé et mis à disposition dans le monde entier en mi-janvier 2020 par le professeur Christian Drosten, directeur de l'Institut de virologie de l'hôpital de la Charité à Berlin. Ce test cible le gène E et RdRp du SARS-CoV-2. La RT-qPCR permet de quantifier la charge virale dans un échantillon et de mesurer l'évolution au cours du temps. (Figure 21).

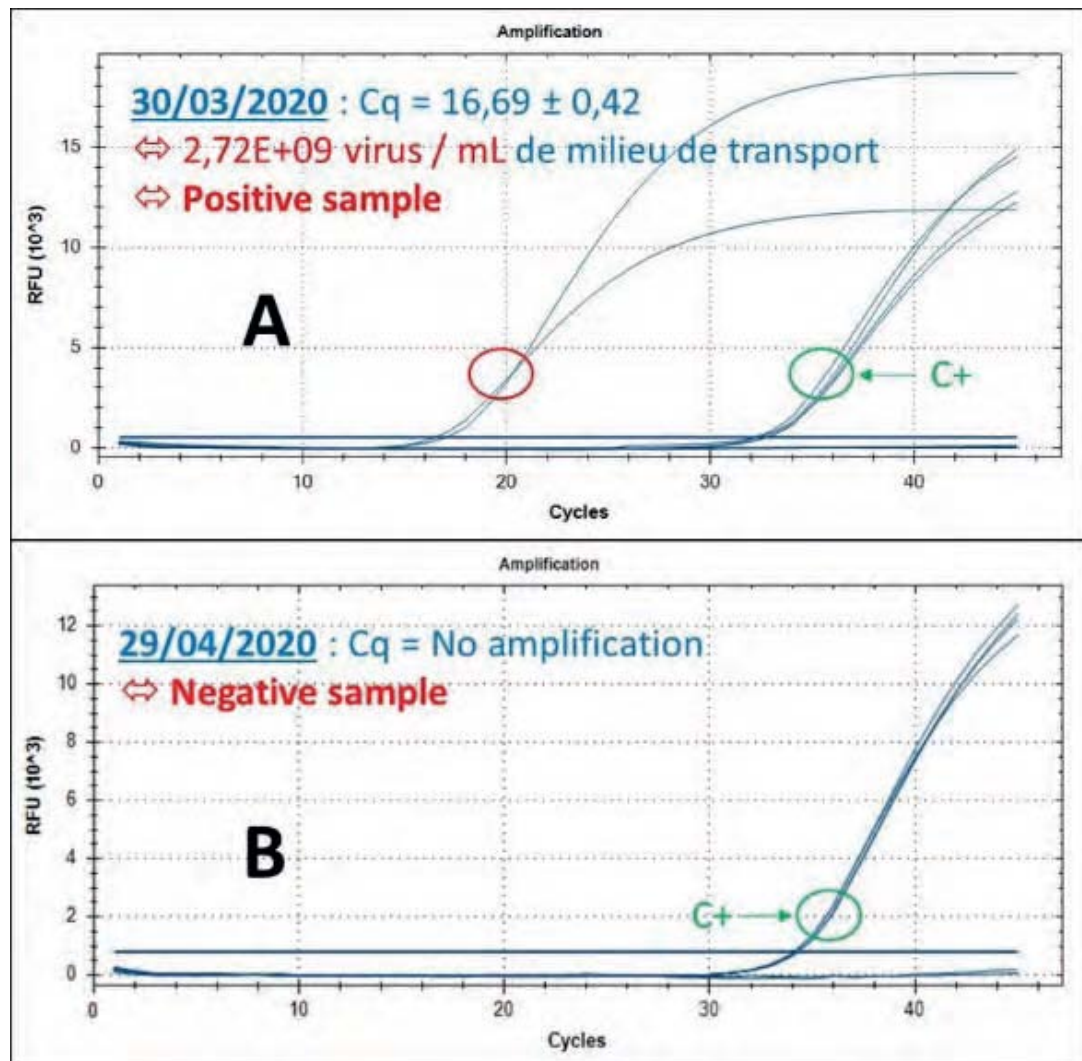


Figure 21 : Résultat RT-PCR sur le gène E du SARS-CoV-2: A, test positif (Ct = 20) ; B, test négatif (absence de fluorescence)

Le Ct est le nombre de cycles de réplication nécessaires pour produire un signal fluorescent, avec des valeurs de Ct plus faibles représentant des charges d'ARN viral plus

élevées. Une valeur Ct inférieure à 40 est cliniquement rapportée comme positive à la PCR. Cette positivité commence à décliner à la semaine 3 et devient par la suite indétectable. Cependant, les valeurs Ct obtenues chez les patients gravement malades hospitalisés sont inférieures aux valeurs Ct des cas bénins, et la positivité de la RT-PCR peut persister au-delà de 3 semaines après le début de la maladie, lorsque la plupart des cas bénins donneront un résultat négatif.

Cependant, un résultat de RT-PCR «positif» ne reflète que la détection de l'ARN viral et n'indique pas nécessairement la présence d'un virus viable.

Bien que la spécificité de la RT-PCR pour le diagnostic de la COVID soit élevée, sa sensibilité dépend largement du type d'échantillon, du moment du prélèvement, de la technique d'échantillonnage et de la qualité du test et de l'équipe de test. Ce résultat doit donc être interprété à la lumière de l'ensemble des résultats : trop précoce ou trop tardif, il peut ne pas être informatif parce que le patient est dans la phase pré-symptomatique dans le premier cas, ou déjà en voie de guérison dans le second cas, avec dans ces deux cas une « charge virale indétectable ». Celle-ci est notoirement plus élevée la veille et les premiers jours de l'apparition des symptômes.

Notamment qu'un échantillonnage inapproprié peut, en partie, expliquer des résultats qualifiés de «PCR faux négatif» (jusqu'à ~30% dans certaines séries).

Chez la plupart des personnes présentant une infection symptomatique au COVID-19, l'ARN viral dans l'écouvillon nasopharyngé tel que mesuré par le seuil de cycle (Ct) devient détectable dès le premier jour des symptômes et atteint un pic dans la première semaine de l'apparition des symptômes.

2.3. Test Sérologique 57:

Des tests immunologiques permettent de mesurer des anticorps (IgM et IgG circulants) de patients atteints de COVID. On distingue les tests dit tests ELISA et les tests immuno-chromatographiques. Ces derniers incluent les tests rapides de détection d'anticorps et les tests rapides de détection d'antigène.

a. ELISA :

C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique et la réalisation d'une gamme en parallèle (droite de référence réalisée en diluant de manière sériée avec un contrôle positif) permet de quantifier les anticorps du patient présents dans le sang.

Une réaction enzymatique rend toutefois cette technique dépendante de la température, du pH et de l'éclairement. Concrètement, l'ELISA nécessite la réalisation de différentes étapes successives : antigène spécifique du virus SARS-CoV-2 (la protéine N contenue dans la nucléocapside virale ou le récepteur de liaison du virus dit RBD (Receptor Binding Domain) est fixé pendant une nuit dans le fond d'un puits d'une plaque 96 puits («coating») ; les anticorps présents dans l'échantillon de plasma du patient vont se fixer spécifiquement sur l'antigène. Un anticorps de détection va ensuite fixer les anticorps humains à doser. Ces anticorps de détection sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration. L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzyme présent et donc à la concentration d'anticorps recherché.

b. Test rapide de détection d'anticorps:

Le test rapide pour le diagnostic du SRAS-CoV-2 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humains en 10 à 15 minutes environ.

Les tests rapides sont basés sur le principe de l'immuno chromatographie à flux latéral et sont disponibles sous forme de cassette. Le test est basé sur la séparation des composants d'un mélange à travers un milieu en utilisant la force capillaire et la liaison spécifique et rapide d'un anticorps à son antigène.

c. Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2:

Ce test « COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay » est un test immunochromatographique développé par la firme belge Coris Bioconcept pour la détection rapide de l'antigène CoV-2 du SRAS sur un échantillon nasopharyngé. Il a été mis au point pour identifier les patients COVID-19 positifs. A ce titre c'est test de screening rapide, qui constitue une alternative à la RT-qPCR, et permet de prendre rapidement des décisions cliniques et de quarantaine. Ce test a une sensibilité de <60% et une spécificité de 99.5%. Il est positif chez les patients présentant une charge virale élevée (correspondant à un Ct de < 25).

Sa faible sensibilité constitue donc un handicap majeur pour une utilisation visant à détecter tous les cas COVID-suspects.

d. L'évolution des AC :

Les SARS-CoV-2 stimulent une réponse immunitaire. Dans la phase précoce de la maladie, La cinétique de production des Ac anti SARS-CoV-2 a été essentiellement documentée par la détection des IgG et des IgM. Il a été cependant montré dans quelques études que la détection des IgA est contemporaine à celle des IgM, en moyenne 5 jours après l'apparition des signes cliniques (3 à 6 jours), avec un taux de séroconversion de 90 % à 100% de J 15 à J 21^{20,59,60}. La détection des IgM et des IgG est observée entre J5 et J14 après le début des signes cliniques avec un délai médian de 5 à 12 jours pour les IgM et 14 jours pour les IgG et les IgA^{20,61-63}. La réponse humorale semble limitée dans le temps avec la baisse du titre des Ac de type IgG et des Ac neutralisants observés 2 à 3 mois après l'infection, ceci est observé plus spécifiquement chez des personnes ayant présenté des formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques^{20,64,65}(figure 22). Toutefois, le titre en anticorps est très variable d'un patient à l'autre. Les patients d'âge moyen ou très âgés ont des taux plasmatiques significativement plus élevés que les patients jeunes. A l'inverse, le taux d'anticorps est généralement élevé chez les patients ayant présenté un COVID sévère mais leur caractère neutralisant n'est pas fréquemment évalué.

Figure. Estimated Variation Over Time in Diagnostic Tests for Detection of SARS-CoV-2 Infection Relative to Symptom Onset

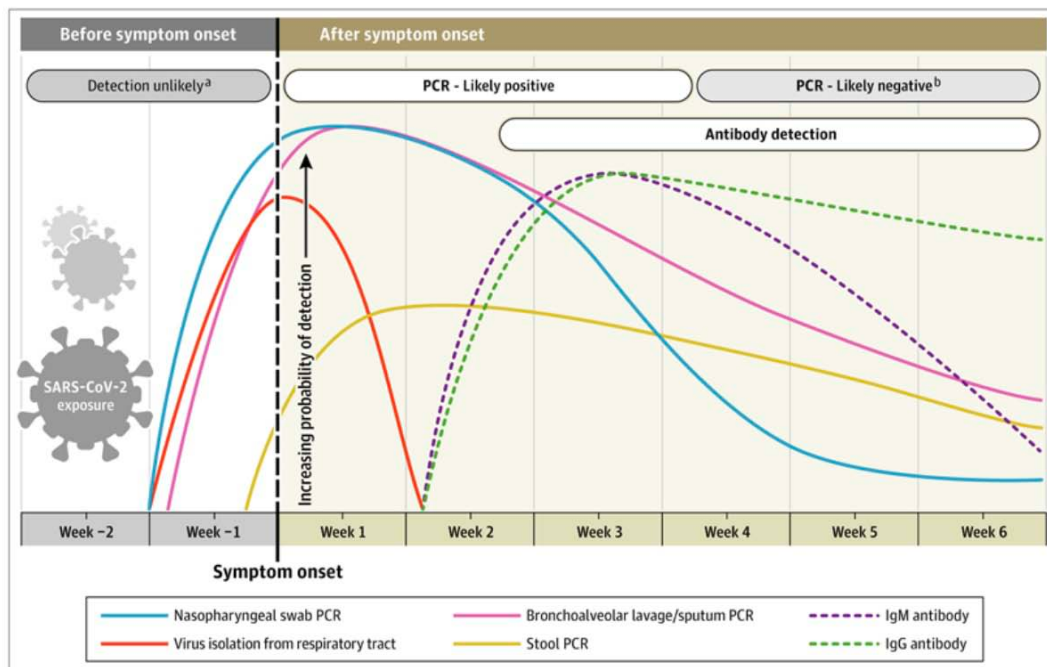


Figure 22 : Cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection à SARS-CoV-2⁶⁵.

3. Diagnostic radiologique :

3.1. Radiographie de thorax²⁰ :

La radiographie thoracique standard n'est pas indiquée pour explorer les suspicions de pneumonie du COVID-19 car elle n'est pas suffisamment sensible pour la détection des opacités en verre dépoli.

Dans ce contexte, la radiographie du thorax n'a d'indication que pour la recherche de diagnostics différentiels (suspicion de pneumothorax, de pleurésie) ou pour les patients de réanimation.

Dans une étude de Wonget al, la sensibilité de la RT était de 69 % et la radiographie était positive avec une première RT-PCR faussement négative dans 9 % des cas⁶⁶.

3.2. **TDM thoracique^{66,67}:**

La TDM a une place prépondérante dans le diagnostic initial et l'évaluation de l'extension de l'atteinte respiratoire. Étant donné le caractère non spécifique des signes radiologiques, la TDM thoracique est préconisée en cas de probabilité pré-test élevée (par ex; devant des signes cliniques évocateurs chez un patient hospitalisé présentant une forme sévère du COVID-19).

Les performances de la TDM sont très variables en fonction des séries avec des sensibilités variant de 44 à 98 % (en moyenne de l'ordre de 90 %) tandis que la spécificité varie entre 25 et 94 % (en moyenne inférieure à 50 %). La sensibilité pourrait augmenter en fonction du délai par rapport à l'apparition des symptômes : 84 % entre J0 et J5, et 99 % entre les J6 et J11.

Dans les stades très précoces de la maladie, une TDM faussement négative est rapportée dans 2 à 56 % des cas. C'est ainsi une valeur prédictive négative trop basse (42 %) qui contre-indique la TDM comme test de screening chez des patients asymptomatiques.

Les anomalies scannographiques les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des plages de verre dépoli (environ 80 % des cas), multifocales, bilatérales, asymétriques. L'atteinte prédomine classiquement dans les régions périphériques, postérieures et basales. Il n'y a généralement pas de syndrome micronodulaire, d'excavation, de lignes septales, ni d'adénomégalies médiastinales. D'autres signes ont été rapportés comme la présence de fines réticulations, d'épaississement péribronchovasculaire, de dilatations vasculaires péri ou intra lésionnelles ou de signes de distorsion parenchymateuse.

Ces opacités en verre dépoli ont souvent été rapportées comme étant arrondies, nodulaires ou ayant un pattern de crazy-paving apparition secondaire de réticulations intra lobulaires (pic vers le 10ème jour) et de condensations linéaires. (D'avantage observé dans un stade plus tardif) (Figure 23).

Les lobes inférieurs sont les plus atteints et le lobe moyen est le moins touché par la pneumopathie.

Les opacités en verre dépoli pures ou associées à des condensations étaient un des patterns le plus fréquemment retrouvé.

La présence d'un épanchement pleural ou d'un épaississement pleural isolé ou adjacent aux lésions a aussi été décrit dans l'atteinte pleurale.

L'ensemble de ces signes, même s'ils sont décrits comme "typiques" ou "évocateurs" du COVID-19, ne sont pas spécifiques et d'autres pathologies peuvent présenter ce pattern comme d'autres pneumopathies virales dont l'Influenza, la pneumonie organisée, l'atteinte pulmonaire sur toxicité médicamenteuse ou les connectivites. La présomption clinique a priori de COVID-19 est donc primordiale.

Selon Grillet et al la réalisation d'un scanner thoracique avec injection de produit de contraste chez les patients suspects se présentant avec un état clinique sévère ou lors d'une suspicion clinique d'embolie pulmonaire est nécessaire afin d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire²².

La Société Française de Radiologie a proposé une évaluation visuelle de l'extension des lésions, utilisée dans notre établissement, avec plusieurs stades comprenant :

- Une atteinte minime (<10 %) ;
- Une atteinte modérée (10-25 %) ;
- Une atteinte importante (26-50 %) ;
- Une atteinte sévère (51 à 75 %) ;
- Une atteinte critique (>75 %) (22).

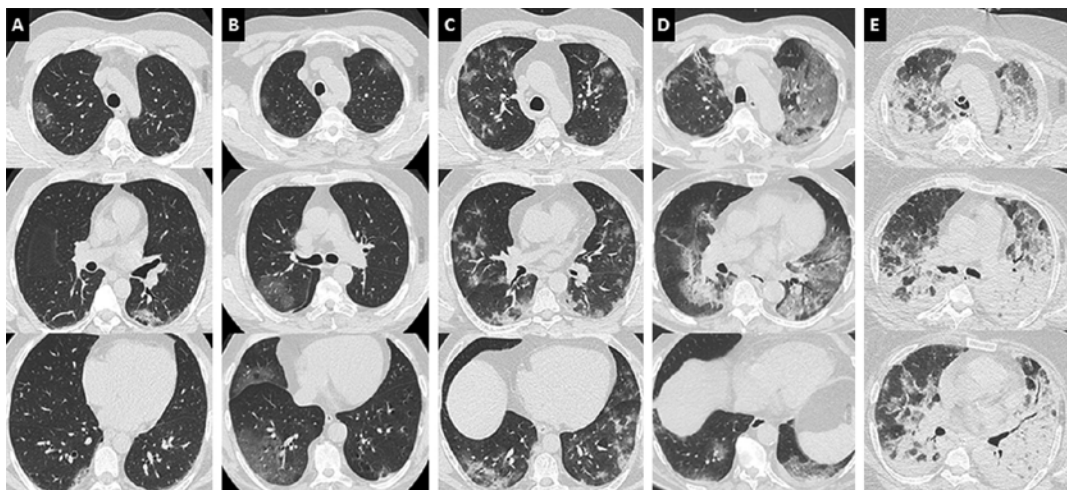


Figure 23: Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19. L'atteinte pulmonaire, évaluée visuellement comme le ratio du poumon pathologique sur le poumon sain, peut être classée comme minime < 10 % (A), modérée 10-25 % (B), étendue 25-50 % (C), sévère 50- 75 % (D) ou critique > 75 % (E). Une atteinte diffuse et des condensations déclinées font évoquer un syndrome de détresse respiratoire aigu (E)⁶⁷.

3.3. Echographie thoracique²⁰ :

L'échographie thoracique n'est pas indiquée à des fins de dépistage pour le diagnostic du Covid-19.

L'échographie thoracique peut être utile, en réanimation, chez des patients non transportables, pour identifier des complications de la ventilation (pneumothorax) et évaluer les épanchements pleuraux.

3.4. IRM cérébrale⁶⁶ :

Les poumons ne sont pas les seuls organes atteints dans le COVID-19. Le système nerveux et plus particulièrement le cerveau peuvent aussi être un site d'atteinte virale et provoquer des maladies neurologiques. Helms et al. ont observé chez les patients COVID-19 ayant bénéficié d'une IRM cérébrale, une prise de contraste leptoméningée chez 62 %, une lésion ischémique chez 23 % et des anomalies non systématisées de la perfusion cérébrale chez 100 % des patients ayant bénéficié de cette séquence.

4. Cas particuliers^{20,21} :

4.1. Infection à SARS-CoV-2 chez la femme enceinte :

La femme enceinte est par définition plus à risque d'être sujette à une infection pulmonaire principalement à cause de modifications physiologiques touchant la fonction respiratoire.

La possibilité d'une transmission materno-fœtale est peu probable selon les données scientifiques actuelles⁶⁸. Par ailleurs, les différentes études menées chez la femme enceinte ne permettent pas de savoir si l'accouchement par voie basse est plus à risque de contamination materno-fœtale que l'accouchement par césarienne.

Les données cliniques, biologiques et radiologiques maternelles étaient comparables à celles observées dans la population générale.

L'ensemble des études basées sur des petites séries et des méta-analyses montre que la femme enceinte infectée par le COVID-19 et son nouveau-né ont plutôt un bon pronostic tant du point de vue de la morbidité que de la mortalité. Les patientes, sans doute par leur âge, ne semble pas plus susceptibles de contracter l'infection ou de développer une forme sévère sauf si elles ont des facteurs de comorbidités connus à savoir:

- Une insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique;
- Une pathologie respiratoire chronique;
- Diabète insulino-dépendant ou compliqué;
- Hémopathie maligne ou cancer;
- Obésité;
- Immunodépression médicamenteuse, VIH non contrôlé ou CD4 <200/mm);
- greffe d'organe.

4.2. Covid chez l'enfant^{21,69} :

L'incidence de la COVID-19 est moins élevée chez les enfants et augmente avec l'âge.

La contamination est essentiellement intrafamiliale.

Les formes asymptomatiques ou pauci symptomatiques sont prédominantes et la maladie est sûrement sous-diagnostiquée du fait d'un tableau clinique très discret ne comportant quasiment pas de symptômes. Alors que les formes graves et les décès sont très rares.

La symptomatologie est peu différente de celle observée chez l'adulte, faite de fièvre, signes généraux (asthénie, myalgie, céphalées), signes respiratoires (tachypnée, toux sèche, rhinite, obstruction nasale), troubles digestifs (diarrhée, vomissements), dysphagie, éruptions cutanées non spécifiques, conjonctivite et de troubles neurologiques (hypotonie, somnolence, léthargie, difficultés d'alimentation).

Des cas de syndrome inflammatoire multi systémique similaire au syndrome de Kawasaki ayant un lien temporel avec la COVID-19 ont été rapportés.

Les perturbations du bilan biologique est comparable à celle observé chez l'adulte mais chez une minorité d'enfants.

Les enfants ayant une maladie sous-jacente pourraient avoir un risque plus élevé d'hospitalisation ou d'admission aux soins intensifs.

Les impacts à long terme de la maladie sont à ce jour peu connus.

4.3. Infection à SARS-CoV-2 chez les personnes âgées:

Une diarrhée, une altération de l'état général, des chutes, ou un syndrome confusionnel de survenue brutale chez une personne âgée, en l'absence d'autres maladies aiguës évidentes, doivent faire évoquer le diagnostic de Covid-19 en période épidémique.

Les résultats d'une enquête concernant 353 patients de plus de 70 ans, pris en charge dans 35 centres gériatriques en France, montre qu'à la symptomatologie classique du Covid-19 s'ajoutent chez les personnes âgées des signes plus atypiques :

- Chez les personnes âgées de plus de 80 ans, la survenue brutale des manifestations cliniques suivantes :
 - Signes digestifs : diarrhée, nausées ou vomissements ;
 - Altération de l'état général, isolée ou non ;
 - Chutes à répétition.
- Chez les patients présentant des troubles cognitifs, le syndrome confusionnel hypo ou hyper actif paraît plus fréquent, alors que la fièvre est moins fréquente (45 % des cas comportant des signes cognitifs avait une température inférieure à 38°C) de même les signes respiratoires et ORL.
- L'infection peut aussi ne se manifester que par une décompensation brutale de pathologie antérieure.

Les données biologiques et radiologiques semblant comparables à la population générale. Cependant, compte tenu de la fréquence des comorbidités présentes dans cette tranche d'âge, il semble important de ne pas oublier certains marqueurs pronostiques telles que la troponine et la lymphopénie.

4.4. Infection à SARS-CoV-2 chez les patients immunodéprimés :

Les personnes dont le système immunitaire est défectueux lorsqu'elles sont exposées au virus du SRAS-CoV-2, sont incapables de combattre l'infection et sont donc plus à risque de contracter l'infection et de rendre leur maladie plus grave.

Selon les experts consultés, les personnes immunodéprimées présentant un risque élevé de développer des complications dans le cadre d'une infection à la COVID-19 devraient bénéficier d'une évaluation précoce et d'un suivi plus étroit en présence de symptômes compatibles avec la COVID-19.

Les traitements immunosuppresseurs en cours ne devraient pas être interrompus en prévention d'une infection à la COVID-19.

En présence d'une infection active à la COVID-19, l'interruption ou le report du traitement avec un médicament biologique pourrait être envisagé, sur consultation avec le médecin traitant.

Si le traitement a été modifié ou interrompu, il devra être repris lorsque le patient se sera remis de l'infection.

4.5. Covid et maladies respiratoires chronique (asthme/BPCO):

Les patients souffrant d'un asthme sévère et/ou non contrôlé et ceux avec une BPCO semblent présenter un risque plus élevé d'infection COVID-19 d'évolution sévère.

Les recommandations habituelles de prise en charge de l'asthme et de la BPCO restent pour la plupart valables malgré l'épidémie en cours.

Cependant, les épreuves fonctionnelles respiratoires et les traitements en nébulisation sont à effectuer avec précaution pendant la pandémie de COVID-19 en raison d'un risque potentiel d'aérosolisation du virus pendant la procédure.

Les traitements de l'asthme et de la BPCO doivent être poursuivis et adaptés dans le but d'assurer un contrôle optimal de la pathologie respiratoire tout au long de l'épidémie et ainsi limiter le risque de maladie COVID-19 grave.

IV. Traitement :

En raison de l'arrêt spontané de l'épidémie de SRAS due au SARS-CoV en 2002, sans qu'il n'ait été besoin de traitement particulier, et du faible taux de transmission du MERS, aucun traitement antiviral ou vaccin n'a fait l'objet de développement, faute d'intérêt des institutions de recherche nationales et d'organisations internationales et d'investissement par les compagnies pharmaceutiques des pays développés. Il est donc actuellement difficile de prendre en charge les patients les plus graves atteints du COVID-19.

Face à cette absence de traitement et de vaccin, de très nombreux pays ont pris la décision en 2020, comme lors des épidémies qui ont jalonné l'Histoire humaine, de confiner leur population en les invitant à respecter certaines consignes d'hygiène (lavage régulier des mains, distanciation, port de masques dans les pays d'Asie, et, plus tardivement, dans les autres pays, etc.), seuls remparts disponibles à la propagation du virus. Certains travaux de recherche sur les traitements anti-coronavirus avaient néanmoins été poursuivis.

Plusieurs molécules, dont l'activité anti-coronavirus ou d'autres types de virus avait été démontrée, font aujourd'hui l'objet de nombreux essais cliniques afin de trouver au plus vite une solution thérapeutique contre le COVID-19, afin, en particulier, de désengorger les services de réanimation et ainsi de sauver un maximum de vies. Il s'agit de molécules HTA (*host-targeting antiviral*) ciblant indirectement le virus, comme la chloroquine, qui interférerait avec le cycle du virus en altérant possiblement l'étape d'entrée par endocytose du virus, ou de molécules qui affectent directement le virus, les DAA (*direct-acting antiviral*), en interférant avec son assemblage ou sa réplication.

D'autres molécules ciblent les conséquences, notamment inflammatoires, de l'infection qui sont à l'origine des détresses respiratoire observées. Toutes ces molécules HTA et DAA font l'objet d'essais intégrant des cohortes de patients plus ou moins importantes.¹⁶

1. Agents thérapeutiques ^{9,16,70,71}:

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'homme, 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.

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-CoV⁷²;
- **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 à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (lopinavir notamment) ;
- **la réplication virale** : en bloquant l'ARN-polymérase qui permet au virus de reproduire son matériel génétique, cette recherche concerne le remdésivir ;
- **la réaction immunitaire liée à la production massive de cytokines** : l'hydroxychloroquine à nouveau, les corticoïdes, les interférons (IFN) et le tocilizumab pourraient théoriquement être utiles.

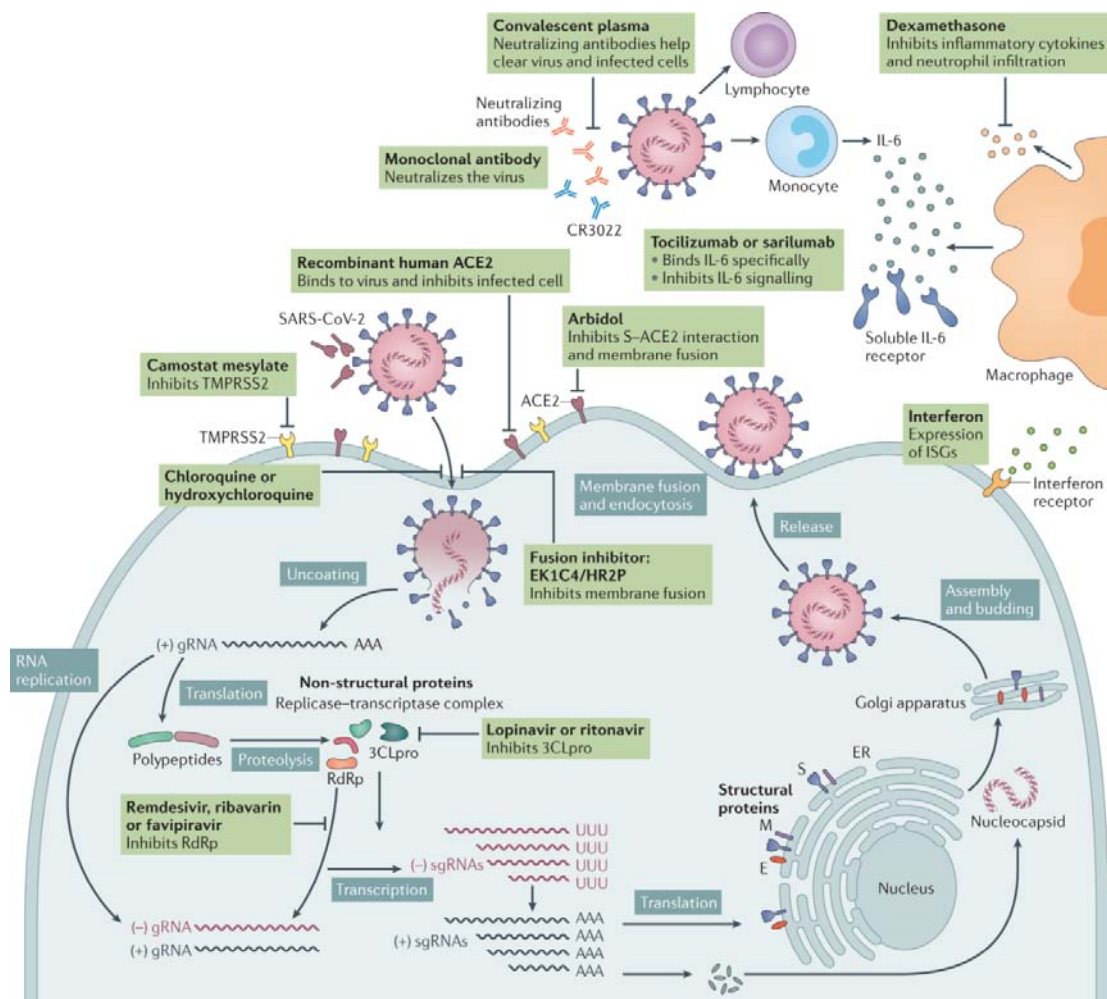


Figure 23: Les principales cibles des agents thérapeutiques²⁵.

1.1. Les antiviraux :

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

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement antiviral dont l'efficacité a été confirmée contre SARS-COV-2. Les travaux issus des précédentes épidémies du SRAS, du MERS et d'autres virus grippaux fournissent un repère inestimable pour les options thérapeutiques chez les patients atteints de COVID-19. Ces options thérapeutiques sont essentiellement des médicaments antiviraux. Bien que ces médicaments antiviraux soient prometteurs dans le

traitement de COVID-19, une surveillance de leur tolérance et de leur la résistance est nécessaire. En effet, ces médicaments peuvent être à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves pour le malade, et une mutation potentielle du coronavirus peut conduire à la résistance aux médicaments.

a. Le remdésivir :

Le remdésivir est un analogue nucléosidique de l'adénosine interférant avec l'ARN polymérase permettant la réplication du SARS-CoV-2, qui a été initialement développé contre le virus Ebola. 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 et une activité in vivo chez l'animal sur d'autres coronavirus (Middle-East Respiratory Syndrome [MERS] et SARS-CoV-1).

Le remdésivir a montré une bonne efficacité in vivo chez les souris en inhibant potentiellement l'ARN polymérase (ARN-dépendante du MERS-CoV) , et en réduisant la réplication du virus conduisant à une diminution du titre viral dans les poumons de souris infectées par le MERS-CoV et une amélioration des dommages causés aux tissus pulmonaires. Le remdésivir associé à l'IFN-bêta a montré une activité antivirale contre le MERS-CoV supérieure à celle de l'association lopinavir / ritonavir et IFN-bêta De plus le remdésivir présente une bonne tolérance⁷³.

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 puissance⁷⁴.

Le 22 mai, les résultats préliminaires d'une seconde étude randomisée contrôlée sur 1 063 patients (dose de charge de 200 mg IV le jour 1, suivie de 100 mg IV de dose d'entretien une fois par jour pendant 9 jours), montraient une réduction de la durée de guérison clinique chez les sujets nécessitant une oxygénothérapie (onze jours versus quinze jours pour le groupe placebo, $p < 0,001$)⁷⁵. 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 remdésivir une autorisation d'utilisation d'urgence pour les formes graves de Covid-19.

b. Le lopinavir /ritonavir:

L'association lopinavir / ritonavir est un inhibiteur de protéase couramment utilisé comme une option thérapeutique dans les cas du traitement de l'infection par le VIH. Ces médicaments ont également montré une efficacité in vitro contre le coronavirus en inhibant la réplication du virus. Il a été mis en évidence que l'association lopinavir / ritonavir avec ribavirine comparé à la ribavirine seule, pourrait être utilisé en prophylaxie contre le SRAS^{73,76}.

Cao et al dans un essai clinique randomisé récent, a montré que chez les patients hospitalisés adultes atteints de COVID-19 sévère; le lopinavir / ritonavir (400 mg / 100 mg, deux fois par jour pendant 14 jours) n'a aucun effet bénéfique par rapport au groupe de soins standard⁷⁷.

De plus l'anorexie, les nausées, les douleurs abdominales, la diarrhée ou la gastrite aiguë sont considérés comme les effets indésirables les plus imputables au traitement par lopinavir / ritonavir. Le risque de lésion hépatique, de pancréatite, d'éruptions cutanées sévères, de lésions rénales aiguës et d'infections secondaires, ainsi que les interactions médicamenteuses dues à l'inhibition du CYP3A, lui ont été également imputables lors des essais cliniques. Ce qui justifie une surveillance de la tolérance de ce médicament et des inquiétudes quant à l'utilisation de schémas posologiques plus élevés ou plus longs pour l'amélioration des résultats cliniques^{73,77}.

c. 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 immuno-modulateur celui là est médiée par son

activité d'inhibition de la signalisation des TLR7 et 9, conduisant à la diminution de la sécrétion d'IFN-I, mais également de régulation de l'activation lymphocytaire T et de la sécrétion de cytokines inflammatoires. Son utilisation à la phase initiale de l'infection pourrait alors prévenir l'évolution vers la phase inflammatoire^{8,70}.

L'hydroxychloroquine est, quant à elle, indiquée dans le lupus et la polyarthrite 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^{70,78}.

L'hydroxychloroquine est mieux tolérée, donc préférable et plus utilisée que la chloroquine comme option thérapeutique de Covid-19.

Sur la base d'un meilleur profil de tolérance et d'une étude suggérant une meilleure efficacité 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 transcriptase inverse-réaction en chaîne par polymérase (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction [RT-PCR]) en association avec l'azithromycine^{70,79}. 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.

Wang et al ont démontré in vitro que la chloroquine est très efficace dans le contrôle de l'infection au le SRAS-COV-2^{73,80}. Son efficacité devrait être donc évaluée chez des patients humains souffrant de Covid-19. De plus, chez 100 patients COVID-19, les résultats ont démontré une supériorité des sels de chloroquine par rapport au traitement témoin, en inhibant l'exacerbation de la pneumonie, en améliorant l'imagerie pulmonaire, en favorisant la clairance du virus et en raccourcissant la durée d'évolution de la maladie^{73,81}. Cependant, il est primordial de surveiller la tolérance de cette molécule.

d. Favipiravir et ribavirine :

Les analogues de nucléosides sont l'une des options thérapeutiques antivirales issues des épidémies précédentes du SRAS et du MERS.

Le favipiravir et la ribavirine constituent deux des analogues de nucléosides les plus représentatifs de ces options. Ces médicaments présentent un effet antiviral en inhibant la biosynthèse des nucléotides.

Dans le traitement de la grippe sévère à virus influenza, il a été démontré que l'association du favipiravir et de l'oséltamivir peut accélérer la guérison clinique plus que l'oséltamivir seul⁷³. De plus, chez les patients gravement malades infectés par le MERS, il a été rapporté que l'association de ribavirine et d'interféron alpha (IFN- α) réduisait significativement la mortalité à 14 jours du traitement⁸². Dans les cas du traitement du SRAS, la ribavirine et l'IFN- α ont été également utilisés. Cependant, la tolérance de la ribavirine est beaucoup plus faible. En effet, la ribavirine peut avoir des effets indésirables potentiellement graves tels que l'anémie et des lésions hépatiques, et l'association avec IFN- α ne peut cependant pas améliorer les résultats cliniques de ces patients. Par conséquent, l'association ribavirine et l'IFN- α ne semble pas être une meilleure option thérapeutique du COVID-19 et toutes utilisations de cette option doivent être élucidées par des essais cliniques⁷³.

1.2. Les agents immunomodulateurs :

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

a. Les anti-interleukines :

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.

b. Le plasma convalescent^{70,73} :

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

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.

c. Les immunoglobulines polyvalentes :

Les immunoglobulines polyvalentes sont des anticorps issus de dons de plasma. Elles sont essentiellement composées d'immunoglobulines (Ig) G reconnaissant une large variété d'antigènes. En plus de leur effet neutralisant, elles ont aussi des propriétés immunorégulatrices via leur action sur les récepteurs aux Ig sur les surfaces cellulaires⁷⁰.

Cependant, la gammaglobuline intraveineuse est considérée comme le médicament immunomodulateurs le plus sûr et le plus disponible pour le traitement des infections graves et de la septicémie. Elle possède des titres élevés d'anticorps neutralisants contre les virus à large spectre, les bactéries et d'autres agents pathogènes, et peut moduler les réponses immunitaires de l'hôte⁷³.

d. Les IFN^{70,73} :

Les IFN sont les premières cytokines produites lors d'une infection virale, ils agissent sur l'immunité innée et adaptative. Les IFN recombinants ont été utilisés en association avec la ribavirine chez les patients atteints de MERS et de SARS. Les données in vitro sur le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV suggèrent une meilleure activité des IFN- β , actuellement indiqués dans la sclérose en plaques, par rapport aux IFN- α , qui ont été recommandés sous la forme inhalée par les autorités chinoises dans le cadre de la lutte contre la Covid-19.

e. Les corticoïdes :

Les corticoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être utiles lors de l'inflammation systémique dérégulée. Cependant, des craintes existent quant à une aggravation de l'infection et à une clairance virale retardée, en lien avec leurs effets immunosuppresseurs. Ils sont à ce titre contre-indiqués pour le traitement des symptômes de la Covid-19⁷⁰.

Cependant, les résultats d'une étude de cohorte rétrospective chez 201 patients avec COVID-19 ont confirmé que l'utilisation de la méthylprednisolone (1 à 2 mg / kg IV par jour pendant 5 à 7 jours) pouvait être bénéfique pour les patients qui développent des SDRA et réduire le risque de décès^{73,83}.

1.3. Thérapies adjuvantes :

a. Antibiothérapie⁷³ :

Une coïnfection ou une infection croisée d'agents pathogènes bactériens comme le staphylococcus aureus peut être rencontrée chez les patients atteints de pneumonie, en particulier ceux dans un état grave lors d'un traitement médical à l'hôpital. Il est nécessaire de tester la cinétique de la procalcitonine (PCT) et de la protéine de réaction C (CRP) chez les patients COVID-19 pour le diagnostic et l'intervention en temps opportun d'une infection bactérienne.

La Société Américaine des Maladies infectieuses (IDSA) en 2018 recommande l'administration d'antibiotique en plus du traitement antiviral chez les patients atteints de

pneumonie virale grave (pneumonie étendue, insuffisance respiratoire, hypotension et fièvre), et ceux dont l'état s'est détérioré après une amélioration initiale ou ne s'est pas amélioré après 3 à 5 jours de traitement antiviral. Ainsi, un traitement antibiotique est recommandé dans le traitement des patients COVID 19.

1. L'azithromycine :

L'azithromycine est un antibiotique connu pour ses effets immunomodulateurs, semblant être liés à l'induction d'IFN. Elle est parfois utilisée pour ces propriétés en traitement au long cours dans certaines affections respiratoires. Elle semble avoir des effets antiviraux in vitro, qui n'ont encore jamais été prouvés in vivo.

Plusieurs travaux ont évalué l'option thérapeutique chloroquine- azithromycine dans la prise en charge du Covid-19 par une négativation rapide de la RT-PCR ⁷⁹.

Les effets indésirables cardiaques des macrolides, notamment le risque d'allongement du segment QT, sont bien connus, de même que leur effet inhibiteur du cytochrome 3A4.

b. les anticoagulants :

L'héparine ayant des propriétés anticoagulantes, et des propriétés anti-inflammatoires, peut s'avérer pertinente dans ce contexte. En effet, une revue systématique a conclu que l'héparine peut diminuer le niveau des biomarqueurs inflammatoires et améliorer l'état de santé des patients^{73,84}.

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRAS) résultant de l'activation du système de coagulation est également l'une des complications les plus courantes chez les patients. Un traitement à l'héparine peut donc être utile pour atténuer cette coagulopathie pulmonaire. Une méta-analyse a noté que le traitement d'appoint par HBPM peut réduire le risque de mortalité de 7 jours de 48% et le risque de mortalité de 28 jours de 37% en plus d'améliorer considérablement le rapport PaO₂ / FiO₂ (l'amélioration est particulièrement importante dans le sous-groupe recevant une HBPM à forte dose ≥ 5000 unités / jour)^{73,85}.

L'héparine peut donc s'avérer bénéfique chez les patients atteints de COVID - 19.

	Aucune oxygénothérapie	Oxygénothérapie à bas débit	Oxygénothérapie à haut débit Ventilation mécanique
IMC < 30 kg/m²	HBPM dose préventive standard ou Fondaparinux		HBPM dose renforcée Enoxaparine 4000 UI/12h SC Si poids > 120 kg Enoxaparine 6000 UI/12h SC HNF 200 UI/kg/24h IVSE si DFG < 30 mL/min
IMC > 30 kg/m² sans autre facteur de risque	HBPM dose renforcée Enoxaparine 4000 UI/12h SC Si poids > 120 kg Enoxaparine 6000 UI/12h SC HNF 200 UI/kg/24h IVSE si DFG < 30 mL/min		
IMC > 30 kg/m² avec d'autres facteurs de risque			HBPM à dose curative
Syndrome inflammatoire marqué (fibrinogène > 8 g/L) Hypercoagulabilité (D-Dimers > 3 µg/mL) ECMO Thromboses itératives de cathéters ou de filtre d'épuration extra- rénale	HBPM à dose curative Enoxaparine 100 UI/kg/12h SC HNF 500 UI/kg/24h si DFG < 30 mL/min		
Traitement anticoagulant au long cours			

Figure 24: Prévention et traitement des complications thrombotiques dans la covid 19⁸⁶.

c. Vitamines et micronutriments :

La vitamine C, la vitamine D, le zinc et un acide gras oméga-3 présent dans le poisson, l'acide docosahexaénoïque peuvent jouer un rôle essentiel dans le renforcement du système immunitaire des patients COVID-19. Les rôles que jouent les vitamines C et D dans l'immunité sont particulièrement bien connus. La vitamine C joue un rôle dans plusieurs aspects de l'immunité, y compris la croissance, la fonction des cellules immunitaires et la production d'anticorps.

Le zinc est un micronutriment essentiel. Avec des concentrations systémiques et intracellulaires strictement réglementées, et il a développé une activité antivirale efficace. Bien que les effets synergiques et ou additifs du zinc et de la chloroquine/Hydroxychloroquine ne sont pas confirmés, des auteurs ont émis l'hypothèse qu'une supplémentation efficace en zinc pendant le traitement de COVID-19 avec association CQ ou HCQ peut entraîner une augmentation des niveaux intracellulaires du zinc en général, et une inhibition plus efficace de la réplication intracellulaire du SRAS-CoV-2 améliorant ainsi les résultats cliniques des patients COVID-19 traités par CQ ou HCQ^{73,87}.

1.4. Oxygénothérapie et ventilation mécanique⁷³:

Une hypoxémie peut survenir en raison d'une altération des fonctions respiratoires par COVID-19. Le traitement de supplémentation en oxygène peut corriger l'hypoxémie, soulageant les dommages aux organes secondaires causés par la détresse respiratoire et l'hypoxémie. Une méta-analyse a montré que chez les patients infectés par le COVID-19, l'incidence du Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est d'environ 15%. De plus, entre 50% et 85% des patients admis dans les services des urgences présentent une hypoxémie/ou un épuisement respiratoire. Par conséquent, un soutien respiratoire rapide et efficace peut contribuer à réduire les complications et à améliorer la survie de ces patients gravement malades.

La stratégie de soutien doit être adaptée régulièrement aux besoins en oxygène du patient. Tout d'abord, les lunettes à oxygène qui permettent un débit entre 0,5 et 3l/min. Ensuite le masque facial avec *Double Trunk Mask* (DTM) équipé de deux tuyaux latéraux qui se positionnent en dessus des lunettes à oxygène, permet une augmentation de la FiO₂ pour le même débit d'oxygène. Finalement, le masque réservoir pour des débits plus élevés (>10 l/min). Le recours à une ventilation non-invasive est aussi possible afin d'augmenter la pression expiratoire à visée de recrutement alvéolaire : la CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) est utilisée chez patients très hypoxémiques, tachypnéiques ou éventuellement en cas de toux incoercible (observations cliniques). En cas d'échec des mesures d'oxygénation mise en place en

unité COVID, le patient est admis aux soins intensifs pour d'autres types d'oxygénation ou de ventilation nécessitant un monitoring rapproché.

La ventilation mécanique des patients COVID-19 atteints de SRAS doit être gérée avec des stratégies de protection pulmonaire afin de minimiser les lésions pulmonaires associées au ventilateur et d'améliorer la survie.

1.5. Autres thérapies^{8,70,73} :

D'autres pistes thérapeutiques ont été suggérées, comme la nicotine, la chlorpromazine, l'ivermectine, la colchicine (pourrait avoir un intérêt, par ses effets d'inhibition du recrutement et de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles et de la voie NF- κ B), le montélukast et l'éculizumab, sans preuve d'efficacité pour le moment.

2. Modalités thérapeutiques :

La prise en charge thérapeutique doit être adaptée au tableau clinique, une fois le diagnostic confirmé. Ce traitement doit être administré soit dans un milieu hospitalier surveillé pour les cas graves ou chez les patients ayant des comorbidités ou en ambulatoire sous la surveillance du personnel de santé pour les formes bénignes.

La confirmation de la guérison, pour tous les cas, doit être effectuée par une surveillance clinique et un suivi virologique.

Les modalités thérapeutiques doit dépendre :

- De la présentation clinique.
- Des médicaments disponibles, de leurs contre-indications et effets indésirables possibles.
- Du terrain (femme enceinte, jeune enfant, antécédents du malade ...).
- Conditions de vie à domicile notamment la présence de personnes vulnérables au sein du foyer.

- De la présence de vomissements ou de troubles de la conscience au moment de la prise en charge.

3. Objectifs :

Le traitement du COVID 19 a pour objectif :

- Mettre un terme aux symptômes cliniques et à l'infection.
- Contenir la transmission du virus.
- Eviter les complications et la survenue d'effets secondaires.

4. Recommandations thérapeutiques de l'OMS:

4.1. Antiviraux, immunomodulateurs et autres traitements d'appoint pour la COVID-19 :

L'administration des traitements suivants n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques pour traiter ou prévenir la COVID-19⁸⁸:

- Chloroquine et hydroxychloroquine (+/- azithromycine).
- Antiviraux, incluant, entre autres : lopinavir/ritonavir, Remdésivir, Umifénovir, avipiravir.
- Immunomodulateurs, incluant, entre autres : tocilizumab, interféron-1a.
- Sérothérapie.

4.2. Corticothérapie et covid 19⁸⁹:

L'OMS recommande fortement d'administrer des corticostéroïdes (à savoir la dexaméthasone, l'hydrocortisone ou la prednisone) par voie orale ou intraveineuse pour le traitement des patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19.

L'OMS déconseille l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement des formes non sévères de la COVID-19, sauf si le patient prend déjà ce médicament pour une autre affection.

Le traitement est à administrer une fois par jour pendant 7 à 10 jours.

La dose quotidienne doit être de 6 mg de dexaméthasone, ce qui équivaut à 160 mg d'hydrocortisone (soit 50 mg toutes les 8 heures ou 100 mg toutes les 12 heures), à 40 mg de prednisone ou à 32 mg de méthylprednisolone (soit 8 mg toutes les 6 heures).

Le groupe d'experts a établi sa recommandation sur la base d'un degré de certitude modéré d'une réduction de 8,7 % et de 6,7 % de la mortalité des patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19.

4.3. Antibiothérapie :

Pour les formes bénignes ou modérées, pas d'indication à prescrire de l'antibiothérapie ou de l'antibioprophylaxie.

Pour les cas présumés ou confirmés de COVID-19 sévère, utilisation d'antimicrobiens empiriques pour traiter tous les agents pathogènes possibles, sur la base du jugement clinique, des facteurs liés à l'hôte (au patient) et de l'épidémiologie locale, le plus tôt possible (dans l'heure qui suit l'évaluation initiale, si possible), dans l'idéal après obtention d'hémocultures. Le traitement antimicrobien doit être réévalué quotidiennement pour décider d'une éventuelle désescalade de dose.

4.4. Prise en charge de la forme bénigne du covid :

L'OMS recommande de placer en isolement les cas présumés ou confirmés de covid 19 dans un établissement de soins ou un équipement collectif désigné pour la COVID-19 ou encore à domicile (auto-isolement).

Administration un traitement symptomatique aux patients atteints de COVID-19 bénigne, par exemple des antipyrétiques en cas de fièvre et de douleur, associé à une alimentation adaptée et une réhydratation adéquate.

Fournir aux patients qui présentent une COVID-19 bénigne des conseils sur les signes et les symptômes de complications justifiant des soins d'urgence.

L'antibiothérapie ou l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée chez les patients atteints de COVID-19 bénigne.

4.5. Prise en charge de la forme modérée de la maladie :

Mettre en isolement les cas confirmés de COVID-19 modérée, ces patients peuvent ne pas nécessiter une d'interventions d'urgence ou d'hospitalisation.

Le choix du lieu d'isolement doit être pris cas par cas, et il dépendra de la présentation clinique, du besoin de soins de soutien, des facteurs de risque potentiels de maladie sévère et des conditions de vie à domicile, notamment la présence de personnes vulnérables au sein du foyer.

Une antibiothérapie systématique n'est pas recommandée, en dehors d'une suspicion clinique d'infection bactérienne.

Une surveillance étroite des patients atteints de COVID-19 modérée afin de détecter tout signe ou symptôme d'évolution de la maladie. Des mécanismes de suivi étroit doivent être prévus et permettre l'intensification des soins médicaux si cela s'avère nécessaire.

4.6. Prise en charge de la forme sévère :

Oxygénothérapie est nécessaire chez tout patient qui présente des signes d'urgence et à tout patient exempt de signes d'urgence dont la SpO₂ < 90%.

Les débits d'oxygène doivent être délivrés par des dispositifs appropriés (par exemple, utiliser une canule nasale pour les débits allant jusqu'à 5 l/min, un masque avec système de Venturi pour les débits de 6-10 l/min et un masque avec réservoir pour les débits de 10-15 l/min).

Assurer un suivi étroit des patients pour détecter les signes de dégradation de l'état clinique, notamment une insuffisance respiratoire d'évolution rapide et un état de choc, et prodiguer immédiatement les soins de soutien nécessaires.

4.7. Prise en charge de la forme critique (SDRA) :

Chez certains patients atteints de COVID-19 et de SDRA bénin, une ventilation non invasive, pression positive continue (PPC), ventilation non invasive à deux niveaux de pression (BiPAP), avec OHD peut être tentée :

- Les patients présentant une insuffisance respiratoire hypoxémique et une instabilité hémodynamique, une défaillance multiviscérale ou une altération de conscience ne doivent pas être traités par OHD ou VNI en remplacement d'une autre option comme la ventilation invasive.
- Les patients placés sous OHD ou VNI à titre d'essai doivent être surveillés et pris en charge par du personnel expérimenté en OHD et/ou VNI et capable de procéder à une intubation endotrachéale en cas de dégradation rapide ou d'absence d'amélioration après un essai de courte durée (1 heure environ).
- Les systèmes d'OHD pour adultes peuvent délivrer un débit de gaz de 60 l/min et une FiO₂ maximale de 1,0.
- Nécessité de prendre les précautions contre la transmission aérienne des agents pathogènes, devant l'incertitude au risque de génération d'aérosols.

L'OMS recommande d'identifier rapidement une insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë évolutive lorsqu'un patient en détresse respiratoire ne réagit pas à l'oxygénothérapie standard et de préparer le patient à une assistance respiratoire avancée.

L'intubation endotrachéale soit effectuée par un agent de santé qualifié et expérimenté, en respectant les précautions contre la transmission aérienne des agents pathogènes, selon l'OMS.

La ventilation mécanique doit être mise à faible volume courant (4–8 ml/kg de poids idéal théorique [PIT]) et à faible pression d'inspiration (pression plateau < 30 cm H₂O).

Pour les patients adultes atteints de SDRA sévère (PaO₂/FiO₂ < 150), il est recommandé de pratiquer la ventilation en décubitus ventral pendant 12–16 heures par jour.

4.8. Prise en charge de la forme critique (choc septique) :

Les soins standards reposent sur la détection précoce des signes d'état de choc et l'instauration immédiate des traitements suivants, dans un délai d'une heure après cette détection :

Administrer 250 à 500 ml de solution cristalloïde en bolus rapide au cours des 15 à 30 premières minutes.

Administrer des vasopresseurs (norépinephrine, l'épinephrine, la vasopressine et la dopamine) si l'état de choc persiste pendant ou après la réanimation liquidienne.

4.9. Prévention des complications chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés et en état critique :

a. Thromboembolie :

La coagulopathie est fréquente chez les patients atteints de COVID-19 sévère, d'où l'intérêt d'instaurer une prophylaxie pharmacologique, par exemple de l'héparine de bas poids moléculaire (telle que l'enoxaparine), conformément aux normes locales et internationales, pour prévenir une thromboembolie veineuse, lorsque cela n'est pas contre-indiqué.

b. Effets indésirables des médicaments :

Les nombreux effets indésirables cliniquement significatifs et qui peuvent dépendre de la dose des médicaments susceptibles d'être utilisés pour prendre en charge la COVID-19 doivent être pris en compte, tout comme les interactions médicamenteuses, d'où l'intérêt d'utiliser les médicaments qui présentent le moins de risques d'interactions possible

Ces effets indésirables et interactions peuvent influencer sur les symptômes de la COVID-19 (notamment sur les fonctions respiratoire, cardiaque, immunitaire, mentale et neurologique).

Les effets pharmacocinétiques comme pharmacodynamiques doivent être pris en compte.

c. Prévention des autres complications :

Réduire le nombre de jours de ventilation mécanique invasive :

- Appliquer des protocoles de sevrage prévoyant une évaluation quotidienne de l'aptitude du patient à respirer spontanément.
- Réduire le plus possible la sédation continue ou intermittente.
- Mobilisation précoce.

Réduire l'incidence de la pneumopathie acquise sous ventilation :

- Préférer une intubation orale à une intubation nasale
- Maintenir le patient en position semi-assise (tête de lit surélevée de 30° à 45°)
- Utiliser un système d'aspiration en circuit fermé ; vider régulièrement la tubulure et jeter le condensat
- Utiliser un nouveau circuit de ventilateur pour chaque patient ; une fois le patient ventilé, changer le circuit s'il est souillé ou endommagé, mais pas systématiquement
- Remplacer l'échangeur de chaleur et d'humidité lorsqu'il ne fonctionne pas convenablement, lorsqu'il est souillé, ou tous les 5 à 7 jours.

Réduire l'incidence des infections sanguines liées au cathéter, en respectant les règles d'asepsie avant la mise en place du cathéter, et de le retirer s'il n'est plus.

Réduire l'incidence des escarres :

- Mobiliser le patient toute les deux heures.
- Utiliser un matelas anti escarres.

Réduire l'incidence de l'ulcère de stress et des saignements gastro-intestinal :

- Instaurer une nutrition entérale précoce (dans les 24 à 48 heures suivant l'admission)
- Administrer des antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine ou des inhibiteurs de la pompe à protons.

Réduire l'apparition d'une résistance aux antibiotiques, en favorisant la prescription et l'utilisation appropriées d'antimicrobiens pendant la pandémie de COVID-19.

5. Recommandations thérapeutiques au Maroc:

5.1. Traitement de première intention:

Il consiste en l'administration d'une association de deux médicaments qui sont la chloroquine ou l'hydroxychloroquine et l'azithromycine selon le schéma suivant:

- Chloroquine à la dose de 500 mgx2/jour, ou
- Sulfate d'hydroxychloroquine à la dose de 200 mgx3/jour.
- En association avec l'azithromycine à la dose de 500 mg à J1, puis 250 mg jour de J2 à J7.
- Les cas asymptomatiques sont mis sous traitement pendant une durée de 7 jours, avec un isolement d'une durée totale de 10 jours ;
- Les cas symptomatiques sont mis sous traitement et isolés pendant une durée de 10 jours. La durée du traitement peut être prolongée de 5 jours.

5.2. Traitement de deuxième intention:

Le traitement de deuxième intention est basé sur l'association de Lopinavir/Ritonavir à la dose de 400 mgx2 par jour pendant 7 jours. Mais ce dernier n'a pas démontré son efficacité est donc retiré du protocole national.

5.3. Autres :

L'antibiothérapie est non systématique, indiquée si surinfection bactérienne, basée sur :

- Amoxicilline-acide clavulanique, 3g par jour, ou
- Moxifloxacine à la dose de 400mg/j en une seule prise, ou
- Levofloxacine à la dose de 500mg/j en une seule prise.

La vitamine C et D associés au zinc sont administrés chez tous les patients.

Anticoagulants à doses préventive, si allitement.

6. Prise en charge des cas particuliers :

1.1. L'enfant:

Le protocole thérapeutique mené au sein du comité scientifique de la SOMIPEV en concertation avec le Ministère de la santé dépend de la forme clinique de la maladie chez l'enfant.

a. Forme bénigne ne nécessitant pas l'hospitalisation :

Il consiste en administration d'un traitement symptomatique à base d'antipyrétique si fièvre > 38.5°C à la dose de 15mg/kg/prise toutes les 6 heures avec une bonne hydratation orale.

b. Forme modérée nécessitant l'hospitalisation en dehors des soins intensifs :

Il consiste en l'administration d'un :

Traitement symptomatique basé sur :

- ✓ Antipyrétique.
- ✓ Correction de l'état de l'hydratation: préférer la voie orale tant que possible.
- ✓ Oxygénothérapie en cas de besoin.

Antibiothérapie en cas de surinfection bactérienne à base de l'Amoxicilline-acide clavulanique à la dose de 80-100mg/kg/jour en 3 prises.

Administration de l'association chloroquine ou l'hydroxychloroquine et Azithromycine:

- ✓ Chloroquine (Nivaquine*): Comprimé à 100 mg à la dose de : 10 mg/kg (max 600mg) à J1 et 5mg/kg/jour (max 300mg) dès J2.
- ✓ Hydroxychloroquine (Plaquenil*): Comprimé à 200 mg à la dose de :
 - < 4 ans: 5 mg/kg.

- 4 et <12 ans: 10 mg/Kg.
- 12 ans: 20 mg/Kg.
- ✓ Azithromycine: Cp à 500 et 250 mg ou suspension buvable à 40 mg/ml à la dose de 20mg/kg/jour en prise unique (Ne pas dépasser 500mg) pendant 5 Jours.

c. Forme grave nécessitant les soins intensifs :

Le traitement consiste en l'administration d'un:

Traitement symptomatique :

- ✓ Antipyrétique.
- ✓ Correction de l'état de l'hydratation: préférer la voie orale tant que possible.

Traitement spécifique :

- ✓ Association chloroquine/hydroxychloroquine +azithromycine.(schéma sus décrit).
- ✓ +/- Lopinavir/ritonavir :
 - o Kaletra* (80 mg + 20 mg)/ml solution buvable
 - De 14 jours à 6 mois : 16/4 mg / kg / dose (correspond à 0,2 ml / kg), 2 fois par jour
 - De 6 mois à 18 ans :
 - 7 à 15 kg : 12mg/kg, 2 fois / jour (correspond à 1,25 ml-1,75 ml)
 - 15 à 40 kg : 10mg/kg, 2 fois / jour
 - o Lopinavir/Ritonavir* 200 mg/50 mg> 40kg : 2cp X2/J chez l'adulte.

Oxygénothérapie ou une ventilation assistée.

1.2. Chez la femme enceinte :

Le protocole thérapeutique recommandé dépend de l'âge gestationnel, de l'état de santé de la mère et des formes symptomatiques de la maladie COVID-19.

Avant le démarrage du traitement, il est nécessaire de faire un bilan d'évaluation initiale clinique et biologique, puis une surveillance et évaluation régulière du bien être maternel et fœtal.

a. Traitement de première intention:

Tableau XXVII : Protocole de prise en charge de la femme enceinte.

Age gestationnel	Asymptomatique	Formes modérées
Premier trimestre	Mesures générales et une surveillance rigoureuse est nécessaire. En association avec : Vitamine C : 1g trois fois /jour pendant 10 jours Vitamine D : 100 000 UI toutes les deux semaines durant deux mois (quatre doses) Sulfate de Zinc : 25mg 5cp/ jour x 5jours	Antibiothérapie : Amoxicilline 3g /jour pendant 10j En association avec : Vitamine C : 1g trois fois /jour pendant 10 jours Vitamine D : 100 000 UI de toutes les deux semaines durant deux mois (quatre doses) Sulfate de Zinc : 25mg 5cp/ jour x 5jours
Deuxième troisième trimestre	Azithromycine 500 mg à J1, puis 250 mg/Jour de J2 à j7 ; En association avec : Vitamine C : 1g trois fois /jour pendant 10 jours Vitamine D : 100 000 UI toutes les deux semaines durant deux mois (quatre doses). Sulfate de Zinc : 25mg 5cp/ jour x 5jours En cas de persistance de la fièvre, introduire l'Amoxicilline et si une pneumonie est confirmée à la TDM, administrer une céphalosporine de 3ème génération. En l'absence d'amélioration clinique, ce traitement peut être prolongé 5 jours supplémentaires avant d'envisager un passage au traitement de 2ème intention en cas de signes d'aggravation clinique de la patiente	

Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), si la chloroquine est nécessaire à l'équilibre maternel, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse, à la dose efficace la plus faible possible. Ainsi, les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la chloroquine en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes.

b. Thromboprophylaxie systématique :

Une HBPM à dose prophylactique pendant 15 jours doit être administrée systématiquement chez toutes les patientes hospitalisées avec des formes asymptomatiques ou

modérées. En cas de formes critiques ou de formes sévères avec facteurs de risque ou syndrome inflammatoire important une héparinothérapie à doses curatives doit être envisagée.

L'HBPM doit être arrêtée 12 heures avant l'accouchement si dose prophylactique et 24 heures avant si dose curative.

c. Traitement de deuxième intention :

L'utilisation des antirétroviraux : Association lopinavir/ritonavir 400 mg X2 par jour pendant 10 jours.

V. Discussions des résultats :

1. Les caractéristiques épidémiologiques des patients :

1.1. L'âge et le sexe :

Dans notre étude, on note une prédominance masculine, 91.8% des cas de sexe masculin avec un sex-ratio de 11, ceci est expliquée par la nature de l'échantillon et le contexte militaire.

L'âge médian est de 40[IQR : 33–45], dont 0.94% sont âgés moins de 15 ans.

Pour la majorité des études, le sexe masculin est le plus touché par le SARS-CoV-2, ce qui concorde avec notre étude.

L'étude faite par Goyal et al⁴⁵ à New York a montré qu'il y a plus d'hommes que de femmes touchés par ce virus, 60.6% sont des hommes et 35.8% sont des femmes, d'âge médian de 62.2[48.6–73],

Selon l'étude de Guan et al⁵¹ faite en chine, un total de 1099 patient infecté par le SARS-CoV-2 a été revu. Le sexe féminin représente 41.9%, la médiane d'âge des patients était de 47[35–58], avec une prédominance dans la tranche d'âge 15–49 ans (55.1%), 0.9% des patients avaient un âge inférieur à 15 ans, ceci est concordant notre étude dont les patients âgés de moins de 15 ans représente 0.94% des cas.

Dans l'étude de Huang et al⁹¹ à Wuhan, a montré que la médiane d'âge est de 49[41–58], avec des intervalles allant de 25 à 64 ans. Le sexe masculin a été prédominant, 73% contre 27% de sexe féminin.

L'âge jeune des patients de notre série est expliqué par la nature de l'échantillon ou la majorité des patients inclus sont des jeunes militaires.

Tableau XXVIII: Les caractéristiques épidémiologique des cas Covid dans différentes études⁹².

Auteur	Année	Ville	Taille de l'échantillon	Médian d'âge	Sexe masculin (%)
Guan et al	2020	Chine	1 099	47[35–58]	58.1
Huang et al	2020	Chine	41	49[41–58]	73
Goyal et al	2020	New York	393	62.2 [48.6–73]	60.6
Chen et al	2020	Wuhan	99	55.1	68
Li et al	2020	Chine	19	46.1	63.2
Notre étude	2020	HMA	318	40[33–45]	91.8

1.2. Antécédents des patients :

Dans notre série, 12.9% des patients sont tabagiques, et seulement 11% ont des ATCDS pathologiques, ceci est expliqué par le jeune âge de la majorité des patients inclus dans notre étude ainsi le milieu militaire, répartis comme suit :

- Diabète dans 4.4%.
- HTA dans 2.8% des cas.
- Cardiopathie 1.9%
- pathologie pulmonaire adjacente dans 1.9%
- 2.8% des patients avaient d'autres antécédents (SPA, Bechet, ATCDS chirurgicaux).

L'étude faite par Goyal et al en New York⁴⁵ portée sur 393 patients montre que 5.1% des patients sont tabagiques, 35.8% sont obèses, 25.2% des cas ont un diabète, 50.1% suivi pour HTA, 5.1% des patients sont suivis pour une pathologie respiratoire chronique obstructive (12.5% étaient asthmatique), 13.7% suivi pour pathologie coronarienne.

Selon l'étude de Guan et al faites en Chine⁵¹ a montré que 12.6% des patients sont tabagiques, 15% hypertendus, 7.4% diabétiques, 2.5% suivis pour une coronaropathie, 1.1% ont une BPCO, 0.9% ont un cancer et 0.7% patients sont en insuffisance respiratoire chronique.

Dans l'étude de Zhou et al⁵⁴ également faite en chine portée sur 191 patients, 6% des patients sont tabagiques, 30% sont hypertendus, 19% sont diabétiques, 8% suivis pour une coronaropathie, 3% ont une BPCO, 1% ont un cancer et 1% patients sont au stade d'insuffisance respiratoire chronique.

1.3. Circonstances de contamination :

Dans la cohorte de Guan et al⁵¹, seulement 1.9% des patients ont des antécédents de contact direct avec la faune. Parmi les patients non résidents à Wuhan, 72.3% ont eu un contact avec des résidents de Wuhan, dont 31.3% ont visité la ville.

Ce résultat est concordant avec notre étude ou 88% des patients étaient en contact avec un cas confirmé, ceci est expliqué par la démarche diagnostic adoptée au Maroc la première et la deuxième phase de l'épidémie.

Selon l'étude de Huang et al⁹¹ faite en chine porté sur 41 patients, 66% des patients avaient été exposés au marché des fruits de mer de Huanan.

Dans une étude réalisée en France⁹³, portant sur 522 consultants, 308 exerçait à l'hôpital et 214 à l'extérieur. Le taux de positivité de la RT-PCR était globalement de 38 %, sans différence significative selon la profession supérieure chez les consultants extérieurs (47 % versus 31 %). À l'hôpital, ce taux était significativement moindre pour les personnels symptomatiques des secteurs de soins, comparé aux personnels des plateaux techniques et laboratoires (24 %, versus 45 %, respectivement), mais ne différait pas entre personnels des unités COVID et des autres secteurs de soins (30 %versus 28 %). Parmi les consultants extérieurs, les taux de positivité des personnels des EHPAD et des libéraux (53 % et 55 % respectivement) étaient plus du double de celui du personnel soignant hospitalier. Ces données confirment l'impact fort du COVID-19 sur les professionnels de santé. Les taux de positivité plus élevés

chez les professionnels symptomatiques exerçant en dehors de l'hôpital, comparativement à ceux exerçant à l'hôpital, pourraient s'expliquer en partie par une pénurie en équipements de protection et par des difficultés d'accès au diagnostic virologique, qui étaient plus importants en dehors de l'hôpital quand l'épidémie a commencé.

Ces données sont concordant avec les résultats de notre étude où le nombre des personnels soignants atteints de covid 19 représenté 1.6% des cas, ces derniers n'ont pas exercé dans le secteur covid.

2. Diagnostic clinique :

2.1. Durée d'incubation :

Dans l'étude de Guan et al⁵¹ portant sur 1099 patients vus rétrospectivement, la durée médiane d'incubation, définie comme l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des symptômes, est estimée à 4 jours (IQR 2-7).

Dans l'étude de Qun et al⁹⁴, elle est estimée à 5,2 jours (4,1-7) et pour 95 % des patients, les symptômes apparaissent dans les 12,5 jours suivant le contage.

Enfin, dans une autre étude reprenant 181 cas d'infection à SARS-CoV-2, la durée médiane d'incubation est estimée à 5,1 jours et 97,5 % des patients développent des symptômes dans les 11,5 jours suivant le contage²¹.

La durée d'incubation dans notre étude n'est pas précisée par manque de données à propos.

2.2. Délai de consultation :

Dans une étude réalisée à CHU de Dijon en France⁹⁵, portée sur 222 patients durant la période du 26 février au 30 avril 2020, montre que la durée médiane entre l'apparition des premiers symptômes et la confirmation de l'infection à SARS-CoV-2 est de 6 jours.

Ce résultat n'est pas concordant avec les données de notre série, ou la durée médiane de la symptomatologie avant le diagnostic du COVID est de 4 jours (IQR, 3–5), dont 66.7% des patients la durée des symptômes avant la confirmation est moins de 5 jours, ceci est expliqué par la démarche diagnostic adoptée au cours de la première vague ou un dépistage précoce réalisé chez 85.6% patients de la série qui étaient en contact avec un cas confirmé.

2.3. Durée d'hospitalisation:

Selon l'étude réalisée à CHU de Dijon⁹⁵, la durée moyenne d'hospitalisation sans évènement défavorable est de 6 jours.

Dans une autre étude réalisée en France, durant la première vague entre le premier mars et le 15 juin, portant sur 90800 patients, durée médiane de l'hospitalisation est de 20 jours, quand le patient est passé par les soins critiques (terme mêlant la réanimation, les soins intensifs et les soins continus), et de 8 jours s'il n'a vécu qu'une hospitalisation conventionnelle⁹⁶. Ce résultat est concordant avec notre étude ou la durée médiane d'hospitalisation des patients après juin est de 8 jours (IQR, 8–9.5), alors qu'avant juin la durée médiane est plus allongée de 16 jours (IQR, 12–19), et cette variation est expliquée par un changement des critères de déconfinement des patients, dont avant juin 2 RT-PCR de contrôle sont nécessaires pour déconfiner les patients, et après juin une seule RT-PCR négative est suffisante, ainsi la lecture de la RT-PCR a changé.

2.4. Signes cliniques :

a. Signes généraux^{21,45,51,91,92} :

Selon les trois études de Wu et al²¹, Guan et al et Zhou et al, une augmentation de la température ($T > 37.5^{\circ}\text{C}$) est présente durant les premiers jours de l'infection dans la majorité des cas, et représente respectivement 93.5%, 88.7%, 94%.

Selon l'étude de Huang et al⁹¹, la fièvre est présente dans 98% des cas, alors que dans l'étude de Goyal et al⁴⁵, 77.1% des patients avaient de la fièvre.

Ces données sont discordantes avec les résultats de notre série, où la fièvre est présente seulement chez 6.3% des patients, ceci est expliqué par la démarche diagnostic des patients, où un dépistage précoce a été réalisé chez la majorité des patients et que les deux formes cliniques prédominantes étaient la forme bénigne et asymptomatique.

Dans notre étude les l'asthénie et myalgies ont été présents dans 42.7% des cas répartis comme suis :

- Asthénie : dans 22% des cas.
- Myalgies : dans 20.7% des patients.

Nos résultats sont proche des données rapportées par Zhou et al où l'asthénie représentait 23% des patients de la série, les myalgies 15% des cas, et dans l'étude de Huang et al où l'asthénie et myalgies représentait 44% des patients de la série, et inférieur aux résultats relevés dans les différents études de Guan et al, Wu et al, Goyal et al :

- Selon Guan et al : l'asthénie représentait 38.1% des patients de la série, les myalgies 14.9% des cas.
- Selon Wu et al : l'asthénie représentait 32.3% des patients de la série, les myalgies 32.3% des cas.
- Selon l'étude de Goyal et al, les myalgies étaient présentes chez 23.8% des patients.

b. Symptomatologie respiratoire^{21,45} :

La toux est présente selon :

- Guan et al : dans 67.8% des cas.
- Wu et al : dans 81.1% des patients
- Zhou et al dans 79% des patients.
- Huang et al dans 76% des cas.
- Goyal et al dans 79.4% des patients.

La dyspnée est présente chez :

- 18.7% des cas selon l'étude de Guan et al
- 39.8% selon l'étude de Wu et al.
- 55% dans l'étude de Huang et al.
- 56.5% dans l'étude de Goyal et al.

Polypnée présente chez 29% des cas selon l'étude de Zhou et al.

Ces résultats sont discordants avec notre série, les signes respiratoire ne sont présentes que chez 25.8% patients dont :

- Toux : 13.8%.
- Dyspnée : 1.9%.
- Polypnée : 4.5%.

En raison d'un dépistage précoce des patients ou la majorité des patients ont une forme bénigne de la maladie.

c. Signes ORL⁹⁷:

Lechien et al ont rapporté dans leur étude multicentrique européenne respectivement, 85,6% et 88% des patients qui ont des dysfonctions olfactive et gustative liées à la COVID-19⁹⁸, ce qui est discordant avec notre étude ou l'anosmie a été présente que dans 9.4% des cas avec une prédominance masculine et l'agueusie présente chez 13.1% des patients, ceci est expliqué par la non recherche de ces signes à l'admission des patients au début de la pandémie.

Selon l'étude de Chen et al portant sur 99 patients, les maux de gorge ont été présents chez 5% des cas et 4% des patients ont présenté des rhinorrhées⁹⁹. Ceci est discordant avec les résultats de notre série d'étude ou les maux de gorge ont été présente dans 23.8% des cas et l'écoulement nasal dans 29.4%.

d. Signes digestifs :

Les symptômes digestifs étaient peu fréquents dans les différentes cohortes de Guan et al et Wu et al²¹ où la diarrhée a été présente respectivement dans 3.8% des cas et 5% et les nausées et vomissements dans 5% des cas et 4%, mais élevés dans la cohorte de Song Y¹⁰⁰ où la moitié des patients avaient des signes digestifs.

Dans l'étude de Goyal et al⁴⁵, diarrhée était présente dans 23.7% des cas, nausées et vomissements chez 19.1% des cas.

Dans notre étude, 2.8% des patients ont présenté des signes digestifs à type de diarrhées, ce résultat est proche de celui trouvé dans l'étude de Guan et al, et inférieur à ceux trouvés dans la cohorte de Song Y et l'étude de Goyal et al.

e. Manifestations neurologiques :

Dans les différentes études de Guan et al⁵¹ et Huang et al⁹¹, la présence de céphalées chez les patients représente respectivement 13.6% et 8% ; ces données sont discordantes avec les résultats de notre série dont les céphalées étaient présentes chez 6.6% patients.

f. Signes dermatologiques^{34,101-103} :

La description des lésions cutanées liées à COVID-19 a été faite en Italie par Recalcati et al. Ils ont observé que sur 88 patients testés positifs, 20.4% avaient développé des manifestations cutanées : 14 patients ont présenté une éruption érythémateuse, trois cas d'urticaire généralisé et un seul cas d'éruption varicelle like au niveau du tronc, 8 patients ont développé les signes cutanés avant l'hospitalisation et dix autres après l'hospitalisation.

L'étude de Zhang et al en Wuhan 7 patients ont présenté des signes cutanés à type de lésions bulleuses, acro-ischémiques, se présentent sous forme de lésions cyanotiques périphériques, de livedos réticulés, et la gangrène sèche au niveau des extrémités.

Une étude française a réalisé une étude prospective sur 103 patients hospitalisés durant la période de 15 mars 2020 au 2 avril 2020 a objectivé que les signes cutanés étaient chez 4.9% des

patients soit 5 cas, à type de rash cutané, urticaire localisé au niveau visage et le tronc, Ces manifestations cutanées ont disparu avec un temps médian de 48 h (de 24 h à 6 jours).

Dans notre série aucun patient n'a présenté des manifestations dermatologiques.

g. Signes ophtalmologiques :

Wu P et al¹⁰⁴ ont trouvé dans leur étude que 12 des 38 patients (31,6%; IC à 95%, 17,5–48,7) avaient des manifestations oculaires liées à COVID-19 ; les auteurs décrivaient les signes suivant comme évocateur : la conjonctivite, y compris hyperémie conjonctivale, chémosis, épiphora ou une augmentation des sécrétions chez des cas suspects ; la confirmation de l'infection à COVID-19 était faite par la présence virale dans les sécrétions conjonctivales.

Dans notre série aucun patient n'a présenté des manifestations ophtalmologiques.

2.5. Formes graves du Covid :

a. Complications cardiovasculaire^{21,105,106}:

Sur 113 patients décédés de l'infection analysés rétrospectivement, 49 % présentaient une défaillance cardiaque, dont la moitié n'avait pas d'antécédent de maladie cardiovasculaire. Cinq cas de myocardites fulminantes ont également été rapportés. Plus récemment, Doyen et al ont rapporté, chez un patient de 69 ans infecté par le SARS-CoV-2, un cas de myocardite objectivé par une modification ECG, une élévation de la troponine et un rehaussement retardé subépicardique après l'injection de gadolinium sur l'IRM cardiaque.

Dans notre série, aucune complication cardiaque n'a été notée.

b. Complications neurologiques :

Dans l'étude de Mao et al⁴², 36,4 % des 214 patients inclus présentaient des signes neurologiques. Ces signes étaient plus fréquents chez les 88 patients atteints d'une forme

sévère de la maladie, parmi lesquels on retrouvait une confusion (14,8 %), une atteinte neuromusculaire (19,3 %) et des accidents vasculaires cérébraux (5,7 %). Par ailleurs, des cas d'épilepsie et d'encéphalopathie nécrotique ont été rapportés. Enfin, le tropisme neurologique viral pourrait participer à la détresse respiratoire provoquée par le SARS-CoV-2.

Dans une étude anglaise portant sur 153 patients, 77 (62 %) des 125 patients, dont les données cliniques étaient complètes, ont présenté un événement vasculaire cérébral, dont 57 (74 %) un accident vasculaire cérébral ischémique, neuf (12 %) une hémorragie intracérébrale et un (1 %) une vascularite. Trente-neuf (31 %) des 125 patients se sont présentés avec une altération de la vigilance, dont neuf (23 %) avec une encéphalopathie non spécifique et sept (18 %) avec une encéphalite. Les 23 autres patients (59 %) répondaient aux définitions de cas psychiatriques dont 21 (92 %) d'entre eux s'étaient développés de novo⁴⁸.

Dans notre série aucun patient n'a présenté de complications neurologiques.

c. Complications rénales :

Selon la cohorte de Cheng réalisée en Chine, une étude prospective portant sur 701 patients, l'insuffisance rénale a été marquée chez 5% des cas, une protéinurie dans 44% et l'hématurie dans 27%¹⁰⁷.

Selon l'étude de Hirsch et al portant sur 5449 patients réalisée dans 13 hôpitaux universitaires et communautaires de New-York, l'insuffisance rénale aiguë a été développée chez 36.6% des patients, 14.3% ont nécessité une thérapie de remplacement rénale¹⁰⁸.

Dans l'étude de Pei et al en Chine réalisée sur 333 patients, l'insuffisance rénale a été marquée chez 5% des cas, une protéinurie dans 66% et l'hématurie dans 42%¹⁰⁹.

Dans notre série, deux patients ont présenté une insuffisance rénale aiguë, dont le diagnostic a été posé sur augmentation de l'urée plasmatique et de la créatinine sérique.

d. Complications thromboemboliques :

Dans une cohorte de 184 patients néerlandais hospitalisés aux soins intensifs, la probabilité cumulée de MTEV, sans dépistage systématique mais avec thromboprophylaxie, était de 27 % (IC 95 % : 17–37) à environ 2 semaines de suivi. L'EP était la complication la plus fréquente (n = 25, 81 %).

Une cohorte prospective française de SDRA, également dans plusieurs unités de soins intensifs, rapporte une proportion de MTEV de 17% malgré une thromboprophylaxie systématique¹¹⁰.

Helms et al ont observé une incidence de complications thromboemboliques de 18,0% dans une population de 150 patients hospitalisés en réanimation (16,7% des patients avaient une embolie pulmonaire et 2,0% avaient une thrombose veineuse profonde)⁸⁶.

Dans notre étude, deux patients ont présenté une embolie pulmonaire diagnostiquée par un scanner thoracique avec injection de contraste.

3. Diagnostic paraclinique:

3.1. Les examens biologiques d'orientation :

Il existe également plusieurs indices biologiques utilisés en première ligne permettant, si ce n'est de confirmer le diagnostic, à tout le moins d'ajouter des arguments en faveur d'une suspicion d'infection à COVID-19.

a. Numération formule sanguine:

La lymphopénie, et l'éosinopénie sont deux anomalies de l'hémogramme très régulièrement retrouvées dans différentes études, tandis que l'anémie et la thrombopénie semble rare.

Dans notre étude l'hyperleucocytose à PNN a été rapportée dans 5.6% des cas, en comparaison avec d'autres études notre résultat est proche de celle trouvée dans l'étude de Guan et al⁵¹ qui est de 5.9%, est inférieur à celle trouvée par wu et al qui est de 34.5%.

La lymphopénie dans notre résultat était présente dans 11.1% des cas, ce résultat est discordant avec les données de la littérature ou la lymphopénie était de 83.2% dans l'étude de Guan et al⁵¹, 64% des patients selon Wu et al, et 40% de cas de lymphopénie a été rapporté par Zhou et al.

L'éosinopénie a été rapportée chez 25.1% des patients de notre série, ce résultat est discordant avec les données publiées par Tanni et al¹¹ dont 88% patients ont présenté une éosinopénie (60% des cas à j1 d'hospitalisation et 28% à 48heures d'hospitalisation).

La thrombopénie a été rapportée chez 16.1% des patients de notre série, en comparaison avec d'autres études réalisées, ce résultat est proche de celui trouvé par Wu et al qui est de 18.8%, inférieur à celui trouvé par Guan et al qui est de 36.2%, et supérieur à celui rapporté par Zhou et al qui est de 7%²¹.

Une anémie a été objectivée chez 6 patients soit un pourcentage de 4.2% des cas, ceci est inférieur à celui rapporté par Zhou et al dont l'anémie a été présente chez 15% des patients²¹.

Le faible pourcentage des perturbations retrouvé chez nos patients, est expliqué par la prédominance de la forme bénigne dans notre série, et que les bilans biologiques ne sont pas réalisés chez les patients asymptomatiques ou paucisymptomatique.

b. Bilan de l'inflammation :

b.1. CRP :

Chez la plupart des patients, la protéine C-réactive est augmentée, selon l'étude de Guan⁵¹ une augmentation de la CRP a été rapportée dans 60.7% des cas et dans 85.6% selon l'étude Wu.

Ces données sont discordantes avec le résultat de notre étude dont la CRP était positive dans 36.8% des cas. Ceci est expliqué par la prédominance des formes asymptomatique et paucisymptomatique dans notre série.

b.2. Procalcitonine :

La Procalcitonine est normale dans la majorité des études¹¹².

Dans la cohorte de Guan et al⁵¹ une élévation de la procalcitonine a été rapporté chez 5.5% des patients, ce résultat est inférieur à celui trouvé dans notre série qui est de 22.2% ; à raison de la réalisation de la procalcitonine que chez un petit groupe de 18 patients présentant la forme modérée de la maladie.

b.3. Ferritinémie :

Une hyperferritinémie a été rapportée dans la majorité des cohortes²⁰, selon l'étude de Wu 78.5% des patients avaient une hyperferritinémie, et dans 80% selon l'étude de Zhou²¹.

Ces données sont discordantes avec celle rapportée dans notre étude ou une augmentation de la ferritinémie a été rapportée chez 15.9% patients (10 sur 63 patients testés), ceci est expliqué par un faible pourcentage des patients ayant bénéficié d'un dosage de la ferritinémie.

b.4. LDH :

En comparaison avec les études faites à l'échelle internationale, l'augmentation du taux de LDH objectivée dans notre étude (66.7% des cas) est proche à celle rapportée dans la cohorte de Wu et al qui est de 68.2%, supérieur à celle rapportée dans l'étude de Guan et al et Zhou et al qui est de 41% et 13% respectivement, et inférieur à celle relevée dans la série de Wu qui est de 98 %. ²¹

c. Ionogramme sanguin :

Dans la littérature^{20,21}, des anomalies de l'ionogramme sanguin ont été rapporté : l'hyponatrémie dans 12% des cas, l'hyponatrémie dans 31.5 %, l'hyperkaliémie dans 23%.

Une étude prospective réalisée en Algérie basée sur 86 patients a rapporté que l'hyponatrémie était présente dans 20.3% des cas¹¹³.

L'hyponatrémie et l'hypokaliémie sont courantes dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère du COVID-19.

Ces résultats sont discordants avec les données de notre série où l'hyponatrémie a été rapportée seulement chez 4 patients (soit 2.8%) et l'hypernatrémie chez un seul patient, l'hypokaliémie a été rapportée dans 3 (2.1%). Ces résultats sont expliqués par faible pourcentage des patients qui ont présentés des manifestations digestifs, ainsi l'absence de formes critiques ou sévères dans notre étude.

d. La glycémie à jeun :

L'hyperglycémie a été rapportée dans la cohorte de Wu⁹² chez 89 sur 197 patients testés (45.2%), ce résultat est discordant avec les données de notre étude où seulement 11 sur 125 patients testés avaient des chiffres d'hyperglycémie, à raison que le dosage de la glycémie n'est pas fait chez tout les patients; parmi ces 11 patients, 3 n'étaient pas connus diabétiques ces données sont concordant avec l'étude de Alsadhan et al¹¹⁴ où 2 patients parmi 5 patients non connu diabétiques ont présenté des chiffres d'hyperglycémies.

Ceci est expliqué par différents mécanismes physiopathologiques¹¹⁵:

- Comme le pancréas, qui régule la glycémie, est riche en ACE2, le virus serait capable de s'introduire puis de détruire les cellules productrices d'insuline ;
- La réponse immunitaire et inflammatoire produite par l'entrée du virus pourrait être à l'origine de l'altération des cellules du pancréas.
- Le virus pourrait se lier à une protéine (DPP4) qui joue un rôle majeur dans le métabolisme du glucose et de l'insuline.

Sans oublier la possibilité que le diabète de type 2 peut rester asymptomatique durant de nombreuses années.

e. Bilan hépatique :

La cytolysé hépatique a été rapporté dans 31% selon l'étude de Zhou, et dans 21.7% selon l'étude Wu, et 21.3% dans la cohorte de Guan.²¹

Ces données sont discordantes avec nos résultats ou la cytolyse hépatique a été notée que seulement chez 7.04%, ceci peut être en rapport la prédominance de forme bénigne dans notre étude.

3.2. Les examens de certitude :

L'OMS recommande que devant tous les cas présumés, de prélever des échantillons (rhinopharyngés et pharyngés) dans les voies respiratoires supérieures (VRS) afin d'effectuer un test d'amplification génique après transcription inverse (RT-PCR) et, si la suspicion clinique persiste et que les échantillons des VRS sont négatifs, de recueillir des échantillons issus des voies respiratoires inférieures (VRI) lorsque ceux-ci sont facilement disponibles (expectorations ou produits d'aspiration endotrachéale/de lavage broncho alvéolaire chez les patients ventilés)²⁰.

Dans notre étude, la confirmation du diagnostic était faite par RT-PCR chez tous les patients de notre série avec fréquence de deux fois chez 11 patients, ce qui concorde avec les recommandations de l'OMS et les données de la revue de la littérature.

Selon l'OMS, les tests de recherche des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 ne sont pas recommandés à des fins diagnostiques dans le cadre de la flambée actuelle de COVID-19.

L'étude de Wang et al²⁵ a comparé les performances de la recherche d'ARN viral par RT-PCR dans différents sites de prélèvement, sur 1070 échantillons obtenus chez 205 patients atteints de COVID-19 confirmé sur la base d'une association de symptômes compatibles et de signes radiologiques caractéristiques. Le prélèvement le plus sensible semblait être le lavage broncho-alvéolaire (93 %), suivi par les expectorations (72 %). La RT-PCR sur écouvillon nasal, largement pratiquée, apparaissait moins sensible (63 %) et devait être répétée pour diminuer la fréquence des faux-négatifs¹¹⁶. La rentabilité des RT-PCR sur selles (29%), sang (1%) et urines semblait insuffisante pour être envisagée en pratique clinique (< 50 %)¹¹⁷.

Une étude chinoise rétrospective réalisée sur 1 014 patients atteints du Covid-19 : étude de Ai et al et qui avait comme objectif de comparer la sensibilité et la spécificité RT-PCR et du scanner thoracique, a révélé que sur 601 patients avec RT-PCR initiale positive, le scanner

retrouvait des anomalies évocatrices dans 97 % des cas. Pour 413 patients avec RT-PCR négative, le scanner retrouvait des anomalies évocatrices dans 75 % des cas. Sur 15 patients avec RT-PCR initiale négative et secondairement positive, le scanner thoracique était évocateur du diagnostic dans 93 % des cas et précédait la première RT-PCR positive d'une médiane de 8 jours. D'autre part, chez les patients avec négativation secondaire de la RT-PCR, le scanner de suivi montrait une amélioration dans 42 % des cas, qui précédait la négativation de la RT-PCR. Après revue des cas, 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-PCR¹¹⁸.

3.3. Diagnostic radiologique :

Selon l'OMS, l'utilisation de la TDM thoracique pour le diagnostic du COVID obéit à certaines recommandations :

- Pas d'indication à l'utilisation de l'imagerie thoracique chez les contacts asymptomatiques de patients atteints de COVID-19
- Chez les patients symptomatiques présentant une COVID-19 présumée, l'OMS suggère de ne pas utiliser l'imagerie thoracique pour le bilan diagnostique de la COVID-19 lorsque le test RT-PCR est disponible et que les résultats peuvent être obtenus rapidement.
- Chez les patients symptomatiques présentant une COVID-19 présumée, l'OMS suggère d'utiliser l'imagerie thoracique pour le bilan diagnostique de la COVID-19 lorsque :
 - o Le test RT-PCR n'est pas disponible ;
 - o Le test RT-PCR est disponible, mais les résultats tardent à être disponibles ; et
 - o Le test RT-PCR initial est négatif, mais les signes cliniques suggèrent fortement la présence d'une COVID-19.
- Chez les patients présentant une COVID-19 présumée ou confirmée qui ne sont actuellement pas hospitalisés et qui présentent des symptômes bénins, l'OMS

suggère d'utiliser l'imagerie thoracique en plus de l'évaluation clinique et de l'évaluation biologique pour décider de l'hospitalisation ou du retour à domicile.

- Chez les patients présentant une COVID-19 présumée ou confirmée qui ne sont actuellement pas hospitalisés et qui présentent des symptômes modérés à graves, l'OMS suggère d'utiliser l'imagerie thoracique en plus de l'évaluation clinique et de l'évaluation biologique pour décider si le patient doit être hospitalisé dans un service ordinaire ou bien dans un service de soins intensifs.
- Chez les patients présentant une COVID-19 présumée ou confirmée qui sont actuellement hospitalisés et qui présentent des symptômes modérés à graves, l'OMS suggère d'utiliser l'imagerie thoracique en plus de l'évaluation clinique et de l'évaluation biologique pour éclairer la prise en charge thérapeutique.
- Chez les patients atteints de COVID-19 chez qui les symptômes ont disparu, l'OMS suggère de ne pas utiliser l'imagerie thoracique en plus de l'évaluation clinique et/ou de l'évaluation biologique pour aider à décider si le patient peut sortir de l'hôpital.
- Les manifestations TDM et leurs caractéristiques les plus souvent retrouvées comprennent d'après deux revues de la littérature de Salehi et al et de Ye et al^{119,120}:
- Opacités en verre dépoli (87 %), (opacités Non systématisées, multifocales, bilatérales, et asymétriques).
- Atteinte bilatérale des lésions (80 %),
- Distribution périphérique (75 %),
- Atteinte multilobaire (89%),
- Topographie postérieure des lésions (80 %)
- Condensations parenchymateuses (33 %) (Figures).

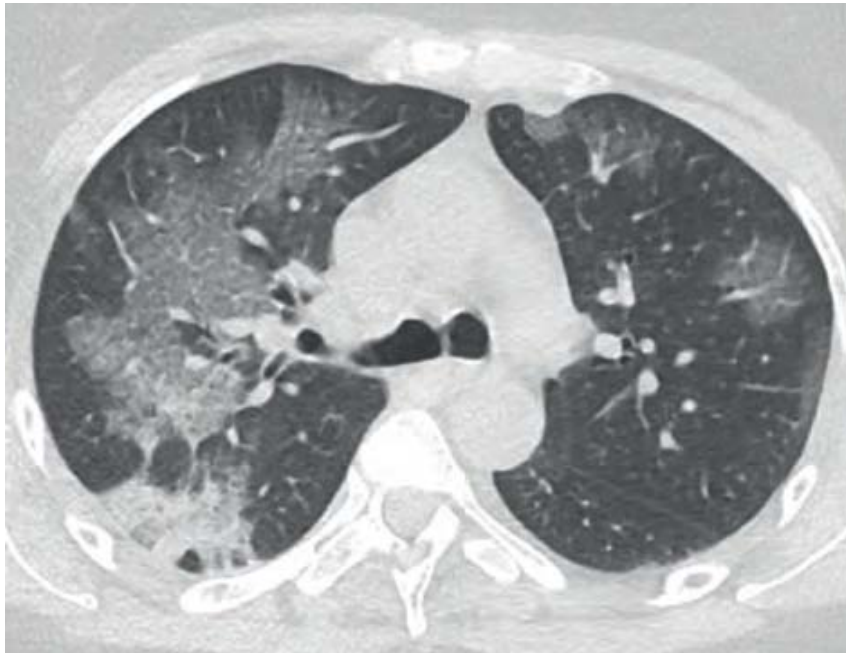


Figure 25: Plages de verre dépoli bilatérales de topographie mixte (périphérique et centrale), par endroit nodulaire comme à gauche, avec condensation débutante sous-pleurale dans le segment postérieur du lobe supérieur droit⁶⁶.

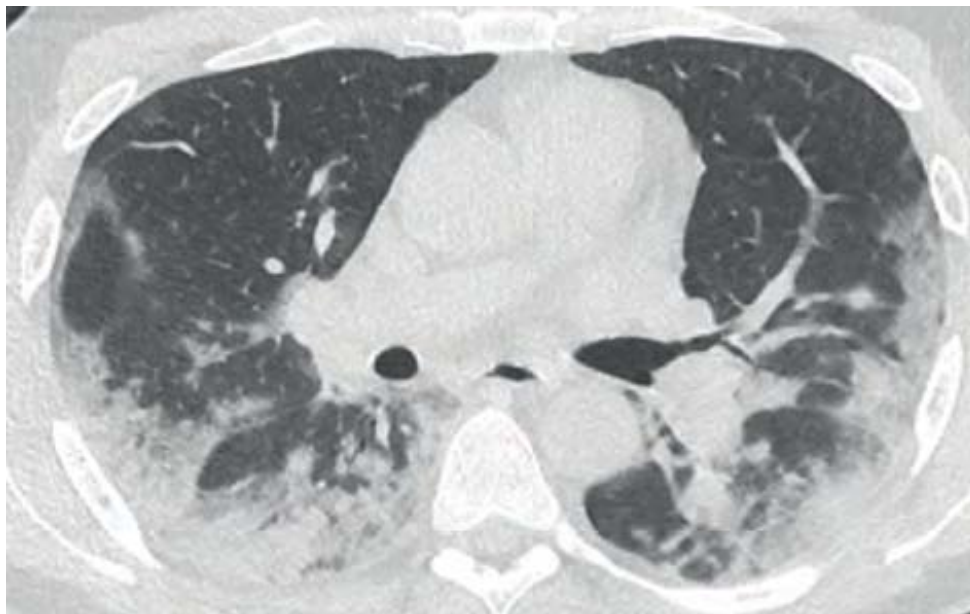


Figure 26: Association de lésions mixtes (opacités en verre dépoli et condensations) de topographie principalement périphérique⁶⁶.



Figure 27: Image typique de “crazy paving” caractérisée par des réticulations péri lobulaires et intra lobulaires au sein des plages de verre dépoli. L’atteinte est bilatérale à prédominance sous-pleurale⁶⁶.

Dans notre étude, le scanner a été demandé que chez les patients qui ont présenté une aggravation secondaire de la symptomatologie ce qui concorde parfaitement avec les recommandations de l’OMS. Les lésions scannographiques objectivent dans la majorité des cas (58.9%) une atteinte typique d’une infection à SARS-CoV-2 à type d’opacités en verre dépoli (Non systématisées, multifocales, bilatérales, et asymétriques) ce qui concorde avec les données relevées dans les deux revues de la littérature de Salehi et al et de Ye et al.

4. Les formes cliniques :

Très souvent, l’infection à SARS-CoV-2 est asymptomatique ou se présente sous forme cliniquement modérée. Des complications plus graves dues à l’infection (comme SDRA, choc

septique, complications thromboemboliques, myocardite fulminantes) sont décrites. Des cas de récurrence des symptômes covid après guérison clinique ont été décrits¹²¹.

Selon l'étude de Guan et al⁵¹, le diagnostic de pneumonie a été posé chez 91.1% des patientes, 3.4% des patients de la série ont présenté un SDRA et 1.1% avaient un choc.

Le taux de mortalité décrit dans l'infection à SARS-CoV-2 importée dans la ville Hubei en Chine, était de 0,32% chez les moins de 60 ans, 6,4% chez les plus de 60 ans, et 13,4% au delà de 80 ans a été mis en évidence.

Les données fournies par l'étude de Goyal et al réalisée en New York⁴⁵, indiquent que, 7.4% des patients avaient une arythmie, la bactériémie a été observée dans 5.6% des cas, 4.8 % des patients ont nécessité une thérapie de remplacement rénale, 10.2% des patients ont décédés.

L'étude des 3711 passagers ou membre de l'équipage du bateau de croisière « Diamond Princess », restés en quarantaine au port de Yokohama (Japon), représente un modèle quasi expérimental de l'infection par le SARS-CoV-2. Parmi 634 cas confirmés d'infection à SARS-CoV-2, 17,9 % étaient asymptomatiques¹²². Il pourrait tout de même s'agir d'une sous-estimation, sachant que l'âge élevé des passagers (plus de 60 ans pour la majorité) exposait à des formes plus sévères de l'infection.

Dans une étude de 24 patients infectés lors de contacts intrafamiliaux et hospitalisés pour surveillance et monitoring des symptômes, 29,2 % de patients ne présentaient ni symptômes, ni anomalies scannographiques¹²³.

Ces données sont discordantes avec les résultats de notre série, dont 51.6% des patients avaient la forme bénigne de la maladie, la forme asymptomatique a été objectivée dans 38.7% des cas et la forme modérée dans 9.7%, ceci est expliqué par la démarche diagnostique approuvée durant la première vague ou un dépistage précoce des sujets contacts en l'absence des symptômes.

5. Traitement :

Le traitement du covid repose sur une prise en charge globale : une confirmation diagnostique par RT-PCR, une évaluation de la gravité, une prise en charge thérapeutique adéquate ainsi que préventif.

Les objectifs du traitement sont en fonction de la gravité des cas.

Les objectifs du traitement sont suit :

- Obtenir la guérison
- Réduire le réservoir infectieux afin de diminuer le risque de transmission à d'autres personnes
- Eviter les complications iatrogènes
- Prévenir les éventuelles complications ainsi que le décès.

Selon les recommandations de l'OMS, les patients confirmés doivent être mis en isolement soit à domicile soit dans un établissement de soins et respectés les règles d'hygiène, leur prise en charge dépendra de la forme clinique de la maladie, l'utilisation des antiviraux, immunomodulateurs, sérothérapie, la chloroquine ou l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine n'est pas recommandés en dehors des essais cliniques, la corticothérapie est réservée aux formes graves de la maladie, l'antibiothérapie systématique n'est pas indiquée en dehors d'une suspicion clinique ou chez les patients gravement malade.

Dans l'étude rapportée par Gautret et al, portant sur 36 patients (20 patients ont été traité par l'hydroxychloroquine contre 16 patients témoins non traités) objective que La proportion de patients qui avaient des résultats de PCR négatifs dans les échantillons nasopharyngés différait significativement entre les patients traités et les témoins aux jours 3-4-5 et 6 après l'inclusion. Au sixième jour après l'inclusion, 70% des patients traités par hydroxychloroquine étaient guéris virologiquement contre 12,5% dans le groupe témoin ($p = 0,001$). Lors de la comparaison de l'effet du traitement par l'hydroxychloroquine en tant que médicament unique et de l'effet de

l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine en association, la proportion de patients ayant eu des résultats de PCR négatifs dans les échantillons nasopharyngés était significativement différente entre les deux groupes aux jours 3-4-5 et 6 post – inclusion. Au sixième jour après l'inclusion, 100% des patients traités par une association d'hydroxychloroquine et d'azithromycine ont été guéris virologiquement, contre 57,1% des patients traités uniquement par hydroxychloroquine et 12,5% dans le groupe témoin ($p < 0,001$)⁷⁹.

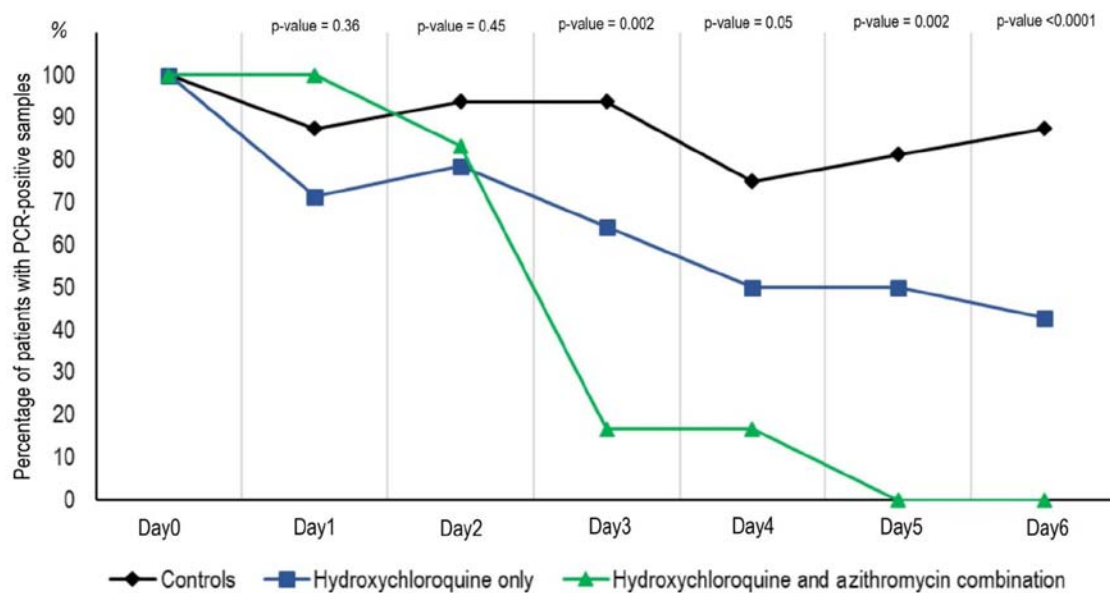


Figure : Pourcentage de patients avec RT-PCR positives après le sixième jour de l'inclusion chez les patients COVID-19 traités par hydroxychloroquine uniquement, chez les patients COVID-19 traités par l'association hydroxychloroquine et azithromycine, et chez les patients témoins COVID-19⁷⁹.

Selon l'étude rétrospective de Derwand et al⁸⁷, 141 patients ont reçu une prescription de trithérapie (Hydroxychloroquine+azithromycine+zinc) pendant 5 jours. Des données de référence publiques indépendantes de 377 patients COVID-19 confirmés dans la même communauté ont été utilisées comme témoins non traités. Sur 141 patients traités, 4 (2,8%) ont été hospitalisés, contre 58 (15,4%) des 377 patients non traités. Un patient (0,7%) dans le groupe de traitement est décédé contre 13 patients (3,4%) dans le groupe non traité. Aucun effet secondaire cardiaque n'a été observé. Le traitement basé sur la stratification du risque des

patients ambulatoires COVID-19 le plus tôt possible après l'apparition des symptômes par trithérapie, y compris l'association de zinc et d'hydroxychloroquine à faible dose, a été associé à une diminution significative des hospitalisations.

Dans l'étude rétrospective de Lagier et al¹²⁴, portant sur 3737 patients, dont 3 119 (83,5%) traités par HCQ-Azithromycine (200 mg de HCQ par voie orale, trois fois par jour pendant dix jours et 500 mg d'azithromycine par voie orale le premier jour, 250 mg par jour pendant les quatre jours suivants, respectivement) pendant au moins trois jours et 618 (16,5%) patients traités avec un autre régime.

Le traitement par HCQ-AZ a été associé à une diminution du risque de transfert en USI ou de décès (OR 0,18 IC : 0,11-0,27), une diminution du risque d'hospitalisation ≥ 10 jours (odds ratios 0,38 IC à 95% 0,27-0,54) et une durée plus courte de l'excrétion virale (délai avant la PCR négative: HR 1,29 1,17-1,42).

Ceci est concordant avec notre série où le traitement de référence était l'association des antipaludéens avec l'azithromycine administré chez 98.7 % des cas par voie orale associé à la vitaminothérapie chez tous les patients de la série avec une bonne évolution des patients, et dont la non administration de l'association hydroxychloroquine azithromycine était un facteur de risque d'une évolution défavorable des patients avec $p < 0.001$, 25.112 :IC95% (6.78-93.018).

Dans l'étude rétrospective de la série de Guan et al⁵¹, qui comportait 1099 patients, 58% des patients ont reçu de l'antibiothérapie, 35.8% ont été traités par l'oséltamivir, la corticothérapie a été administrée chez 204 patients soit 18.6%, l'oxygénothérapie utilisée dans 41.3% des cas, la ventilation mécanique a été initié beaucoup plus chez les patients présentant une atteinte sévère de la maladie plus que chez les patients qui présente une forme non sévère (ventilation non invasive, 32,4% contre 0%; ventilation invasive, 14,5% vs 0%).

Dans la cohorte respective de Wu et al, portait sur 201 patients, 97.5% des patients ont reçu une antibiothérapie empirique, la corticothérapie à base de méthylprednisolone a été administrée chez 62 patients (30.8%), 165 (82.1%) patients ont nécessité l'oxygénothérapie (48.8% seulement par des lunettes).

Ces résultats sont discordants avec notre étude où 4.4% des patients ont nécessité une oxygénothérapie, l'antibiothérapie à base de céphalosporine de troisième génération chez 16 patients (5%) qui avaient les signes de surinfection, la corticothérapie dans 7 cas, l'anticoagulation a été administrée à dose curative dans 2.2% des cas, et prophylactique dans 5.66% cas. Cette discordance est expliquée par la prédominance de la forme bénigne et au faible pourcentage d'aggravation des patients au cours de leur hospitalisation résultant d'un dépistage précoce des patients.

La non administration de la vitaminothérapie ($p < 0.001$: OR=11.959; 95%IC= [3.130–45.690]) était un facteur de risque associé à l'évolution défavorable des patients. Ce résultat concorde parfaitement avec l'étude d'Annweiler al ¹²⁵ qui a rapporté qu'une supplémentation régulière en bolus de vitamine D3 était associée à un COVID-19 moins sévère et un meilleur taux de survie chez les personnes âgées fragiles hospitalisées.

Ainsi une étude de cohorte observationnelle rétrospective a été réalisée à l'hôpital del Mar de Barcelone et a objectivé que des taux sériques de zinc inférieurs à 50 µg / dl à l'admission étaient en corrélation avec une forme clinique plus sévère, un temps plus long pour atteindre la stabilité et une mortalité plus élevée. La cause est probablement une combinaison d'un déséquilibre du système immunitaire et d'un impact direct sur la réplication virale. Ce résultat est proche de notre étude où la non prise de zinc était associée à une évolution péjorative ($p = 0.001$: OR=9.175; 95%IC= [2.475–34.259]).

6. Surveillance²⁰ :

6.1. Surveillance de l'efficacité:

La fréquence de la surveillance est selon l'évaluation clinique, l'existence de facteurs de risque de Covid—19 grave et la situation du patient (compréhension des conseils, environnement familial et social, capacité à utiliser un outil numérique).

Cette surveillance doit être renforcée notamment lors de la 2e semaine d'évolution, entre J6 et J12 du début des symptômes.

Les deux examens de choix dans la surveillance sont la mesure de la saturation en oxygène pour évaluer une aggravation éventuelle. Pour rappel il est signalé des situations d'hypoxie sans dyspnée ressentie, et la prise de la température.

Les autres paramètres importants sont:

- La fréquence respiratoire;
- La pression artérielle;
- La fréquence cardiaque;
- L'état général du patient et sa vigilance.

Une surveillance de l'apparition des complications ainsi que l'apparition des effets indésirables est nécessaire.

Un bilan biologique incluant un hémogramme, bilan inflammatoire, ionogramme sanguin, fonction rénale et hépatique doit être réalisé entre le 7^{ème} 9^{ème} jour, un contrôle de la RT-PCR est recommandé vers 14^{ème} 15^{ème} jour, et radiologique à savoir une TDM thoracique si aggravation de l'état clinique des patients.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficiée d'une RT-PCR de contrôle à un rythme de deux RT-PCR chez 11 patients.

Ainsi la surveillance de nos patients a été basée sur l'évaluation de la température, la saturation en oxygène, la fréquence respiratoire et la fréquence cardiaque.

6.2. Surveillance de la tolérance au traitement :

Une mauvaise tolérance a été observée chez 12% des patients de notre série, 10.7% ont présenté effets secondaires mineurs (digestifs), 1.3% des patients ont présenté une bradycardie expliquée par un surdosage à l'HCQ (les patients ont pris six comprimés d' HCQ au lieu de trois par erreur),

Ces données sont proche des résultats rapportés dans l'étude de Derwand et al⁸⁷ dont l'utilisation du zinc, de l'hydroxychloroquine à faible dose et de l'azithromycine a été bien tolérée. Après l'initiation du traitement chez les 141 patients, 30 (21,3%) ont rapporté une faiblesse, 20 (14,2%) des nausées, 15 (10,6%) des diarrhées et 2 (1,4%) des éruptions cutanées. Aucun patient n'a signalé de palpitations ou d'effets secondaires cardiaques.

7. Facteurs de risque associés au développement des formes sévères et vers une évolution défavorable :

7.1. Données démographiques :

a. Age :

Dans notre étude, l'analyse univariée montre qu'un âge avancé des patients (>60 ans) est un facteur de risque statistiquement significatif associé au développement d'une pneumonie, ainsi à une évolution défavorable des patients au cours de leurs hospitalisations, et au décès. Ceci est confirmé par analyse multivariée.

Cette constatation concorde parfaitement avec les données de la littérature. Dans l'étude de Wu et al⁸³, objective qu'un âge avancé (>65 ans) est un facteur de risque statistiquement significatif associé au développement d'une forme sévère de la maladie (SDRA) avec $p < 0.001$: OR=3.26 ; 95%IC= [2.08–5.11], ainsi à une évolution défavorable des patients vers le décès $p < 0.001$: OR=6.17 ; 95%IC= [3.26–11.67]. Une autre étude rapportée par Kaeuffer et al met en évidence qu'un âge avancé est un facteur de risque associé aux formes sévères (OR= 1,1 par tranche de dix ans ; IC 95 % [1,0–1,2]).

Ces résultats peuvent être expliqués par la fréquence des comorbidités dans cette tranche d'âge de la population.

7.2. Sexe :

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé une relation statistiquement significative entre le développement d'une pneumonie ni à l'évolution défavorable des patients ni au décès.

Le sexe masculin est souvent identifié comme facteur de risque associé au développement de forme sévère ainsi à une évolution défavorable. Dans l'étude de Kaeuffer et al¹²⁶ le sexe masculin est un facteur de risque associé aux formes sévères (OR = 2,1 ; IC 95 % [1,5-2,8]). Contrairement à l'étude de Wu et al⁸³ qui a objectivé que le sexe masculin n'est pas un facteur de développement des formes sévères de la maladie avec $p=0.11$: OR=1.47 ; 95%IC= [0.92-2.36].

Cette constatation est expliquée par la nature de la population incluse dans notre étude et le contexte militaire.

7.3. Notion de contact :

Dans notre série d'étude, de façon intéressante, l'analyse univariée objective que l'absence de contact avec un cas confirmé était statistiquement significative en matière de développement, et d'une évolution défavorable. Ceci est confirmé dans l'analyse multivariée.

Ces résultats concordent parfaitement avec l'étude de Sun et al¹²⁷ qui met en évidence que le moyen essentiel de réduire la mortalité est une intervention précoce et forte pour prévenir la progression de la maladie.

Ces données objectivent l'intérêt d'un dépistage précoce de l'infection et donc une prise en charge précoce pour améliorer l'évolution des patients ainsi le pronostic des patients.

7.4. Tabagisme :

Dans notre étude, on n'a pas trouvé de relation statistiquement significative entre le tabagisme et l'évolution défavorable vers le décès des patients. Ce résultat concorde parfaitement à l'étude de Lippi et Henry¹²⁸ qui conclue que le tabac ne contribue pas à développer une forme grave de Covid-19.

Tandis que dans la méta-analyse de Reddy et al¹²⁹ comprenant 47 études avec un total de 32849 patients hospitalisés pour Covid-19, confirme que les fumeurs actifs ont un risque accru de forme grave (OR : 1,80 ; IC 95 % : 1,14–2,85 ; $p = 0,012$). Une histoire de tabagisme est associée à un risque accru de forme grave (OR : 1,31 ; IC : 1,12–1,54 ; $p = 0,001$), de progression de la maladie (OR : 2,18 ; IC : 1,06–4,49 ; $p = 0,035$), d'un besoin de ventilation mécanique (OR : 1,20 ; CI : 1,01–1,42 ; $p = 0,043$) et de mortalité hospitalière (OR : 1,26 ; IC : 1,20–1,32 ; $p < 0,0001$).

7.5. Comorbidités:

Dans notre série d'étude, l'analyse univariée objective que la présence de comorbidité (essentiellement le diabète et l'hypertension artérielle) est un facteur de risque associé au développement de pneumonie avec une évolution défavorable des patients ainsi à la mortalité par covid. Toutefois, la présence d'une pathologie pulmonaire chronique et d'une cardiopathie sont des facteurs de risque de transfert en réanimation et non pas au décès des patients.

Ces données sont confirmées dans l'analyse multivariée, dont la présence d'une comorbidité est significativement associée au développement de la forme modérée du covid ($p=0.004$: OR=3.776 ; 95%IC= [1.512–9.429]) essentiellement le diabète et l'hypertension artérielle, à une évolution défavorable des patients ($p=0.026$: OR=5.006 ; 95%IC= [1.217–20.595]) dont le diabète, ainsi à une hospitalisation en milieu de soins intensif ($p=0.002$: OR=35.892 ; 95%IC= [3.877–332.280]) en particulier le diabète et présence d'une pathologie pulmonaire chronique, et au décès($p=0.019$: OR=18.296 ; 95%IC= [1.606–208.472]).

Nos résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature. L'étude de Wu et al⁸³, la présence de diabète ($p=0.002$: OR=2.34; 95%IC= [1.35–4.05]) et d'hypertension artérielle ($p=0.01$: OR=1.82 ; 95%IC= [1.13–2.95]) sont significativement associés au développement de forme sévère de la maladie. Dans l'étude nationale menée en Chine par Guan et al²⁰ parmi les 1 590 patients avec Covid-19 confirmé ; l'OR est de 1,79 (1,16–2,77) pour les

patients avec au moins une comorbidité et de 2,59 (1,61–4,17) pour les patients avec au moins deux comorbidités.

Une étude de cohorte rétrospective à New-York⁴⁵ concernant 200 patients rapporte que l'obésité sévère ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), est associée à une mortalité plus élevée chez les patients hospitalisés. Notre étude on n'a pas pu relever ce résultat par manque des ces données dans les dossiers des malades.

7.6. Données cliniques :

Dans notre étude, l'analyse multivariée objective que la présence d'une fièvre est statistiquement significative en matière d'une évolution défavorable, d'admission des patients en milieu de réanimation et non pas au décès. Ces résultats sont concordants avec les données rapportées par Wu et al⁸³ ou la présence de fièvre est associée au développement de SDRA ($p=0.02$: $\text{OR}=1.77$; $95\% \text{IC} = [1.11-2.84]$) et négativement associée au décès ($p=0.01$: $\text{OR}=0.41$; $95\% \text{IC} = [0.21-0.82]$). Par ailleurs, dans l'analyse univariée la présence d'une polypnée ($p=0.03$: $\text{OR}=30.543$; $95\% \text{IC} = [1.394-669.307]$) et une détresse respiratoire ($p=0.01$: $\text{OR}=234.855$; $95\% \text{IC} = [3.615-15256.231]$) sont des facteurs de risque d'une évolution défavorable des patients, une désaturation est significativement associée à une évolution défavorable et au transfert en réanimation, ceci concorde parfaitement avec l'étude prospective et observationnelle de Kaeuffer et al¹²⁶ ou la dyspnée ($\text{OR} = 2,5$; $\text{IC } 95 \% [1,8-3,4]$) est significativement associée au développement de forme sévères.

7.7. Données biologiques :

Dans notre cohorte, en analyse multivariée l'éosinopénie est significativement associée à une évolution défavorable des patients et non pas à la mortalité ce qui concorde avec l'étude de QIN et al¹³⁰ ou l'éosinopénie est associée au développement des formes sévères de la maladie.

La présence d'une anémie est significativement associée à une évolution défavorable des patients, ce résultat est concordant avec l'étude d'Anai et al¹³¹ ou une diminution des chiffres

d'hémoglobine est en rapport avec une évolution de la pneumonie vers une insuffisance respiratoire sévère nécessitant une ventilation mécanique.

Dans l'analyse univariée, la lymphopénie est un facteur de risque associé à une évolution défavorable et à la mortalité, ce qui concorde avec l'étude de Yu et al¹³² qui rapporte que la lymphopénie ($p=0.002$: OR=1.67; 95%IC= [1.20–2.33]) est associée au risque de décès par covid.

Dans les différentes études^{54,83} une élévation des polynucléaires neutrophiles, est associée à la survenue de forme grave et à la mortalité ; ce résultat est proche de notre étude où une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles était significativement associée à la survenue d'une pneumonie, à une évolution défavorable des patients, ainsi à une hospitalisation en milieu de soins intensifs, et non associée au décès des patients.

En addition la présence d'une cytolysé hépatique et des chiffres d'hyperglycémie ont une relation statistiquement significative en matière d'évolution défavorable des patients et non pas au décès, ce qui concorde parfaitement avec les données de la littérature, l'étude de Wu et al⁸³ objective que la présence d'une cytolysé hépatique ($p<0.001$: OR=1.02; 95%IC= [1.01–1.03]) et une hyperglycémie ($p<0.001$: OR=1.13; 95%IC= [1.08–1.19]) sont des facteurs de risque associés à la survenue de forme sévère (SDRA) et non à la mortalité. Selon cette étude une élévation de l'urée ($p<0.001$: OR=1.13; 95%IC= [1.09–1.18]) ainsi de la créatinine ($p=0.02$: OR=1.05; 95%IC= [1.01–1.10]) sont des facteurs de risque associés au développement des formes sévères de la maladie ceci est discordant avec notre étude où une élévation de l'urée et la créatinine est négativement associée à une évolution défavorable, ceci est expliqué par l'absence de l'insuffisance rénale dans les antécédents des patients ainsi que la prédominance de la forme bénigne.

Dans l'analyse univariée des données de notre étude, l'hyponatrémie est un facteur de risque associé à une évolution défavorable des patients, et à la mortalité, ceci concorde parfaitement avec l'étude rapportée par Letellier et al¹³³ qui objective que l'hyponatrémie est associée à une évolution défavorable (transfert en réanimation, ventilation mécanique et/ou décès).

7.8. **Radiologique**^{134,135} :

Parmi les manifestations pulmonaires scannographiques du COVID-19, certaines ont été identifiées comme étant associées à des formes avancées, sévères ou à des complications de la maladie. Par exemple :

- La présence d'adénopathies et de condensations parenchymateuses « pures » unilatérales ou systématisées évoquant une surinfection ;
- La présence d'un bronchogramme aérique et d'un épaississement des septa interlobulaires. Ce dernier et la présence ou l'apparition d'épanchements pleuraux observés dans les stades sévères ou avancés de l'infection pourraient être liés à une surcharge hydrique pulmonaire, à un phénomène para pneumonique concomitant ou une atteinte de type cardiomyopathie du COVID-19.

À noter que ces patients ont souvent d'autres comorbidités favorisant l'apparition de ces signes (insuffisance rénale ou cardiaque, diabète, obésité, etc.).

L'extension et la gravité des lésions en imagerie auraient également une valeur pronostique. En effet, les patients dans un état clinique sévère auraient un nombre plus important de segments pulmonaires atteints (9 ou plus).

Les autres signes radiologiques associés à une gravité clinique, étaient les suivants :

- o Opacités linéaires;
- o Foyers de condensation;
- o Epaississement des parois bronchiques;
- o Aspect en mosaïque (« crazy-paving »);
- o Atteinte plus que 50% du poumon;
- o Atteinte du lobe supérieur droit.

8. Evolution :

8.1. Evolution clinique des patients :

L'évolution le plus souvent dans 80% est favorable et brève, la température décroît en 2 à 4 jours, parallèlement aux autres signes ; asthénie et toux peuvent persister plus de 2 semaines²⁰.

Dans notre série, l'évolution clinique est favorable dans la majorité des cas (95.6%), une aggravation secondaire est objectivée chez 8 patients, cinq patients ont nécessité une hospitalisation en milieu de soins intensifs, avec un total de trois décès est observé en milieu de réanimation.

8.2. Evolution des anticorps :

Guo et al montre, à partir de 208 échantillons de plasma recueillis chez 82 patients confirmés COVID-19 et 58 cas possibles (symptômes typiques mais RT-PCR négatives), que les IgA et IgM anti-protéine de la capside nucléaire sont détectés dans un délai médian de 5 jours après les premiers symptômes (IQR 3-6), dans 85,4 % et 92,7 % des cas, respectivement. Les IgM sont détectées chez 93,1 % des cas possibles. Les IgG sont détectées dans un délai médian de 14 jours (IQR 10-18) et dans 77,9 % des cas. L'association RT-PCR et test ELISA IgM détecte 98,6 % des cas^{7,59}. Il faut probablement être très prudent sur la fiabilité de ces résultats, notamment sur la positivité très précoce de la sérologie, surprenante sachant les mécanismes de la réponse immunitaire.

Une autre étude de 173 patients montrait un délai plus long pour la détection des IgM anti-Spike, avec un délai médian de 12 jours¹³⁶.

Dans notre série, le TDR réalisé chez 289 patients, objective que la durée moyenne d'apparition des anticorps était 19 jours en considérant le premier jour de confirmation du COVID 19 comme J1 de la l'infection. Les IgG sont détectés dans 61% des cas, 28.7% des cas le TDR est négatif et une séroconversion est notée dans 10.3 % des cas.

Dans une étude réalisée par long et al portée sur 285 patients atteints de COVID-19, l'analyse de la production d'anticorps au SRAS-CoV-2 a montré que dans les 19 jours suivant l'apparition des symptômes, 100% des patients ont été testés positifs pour l'immunoglobuline antivirale G (IgG) et dans les 22 jours, 94% sont testés positifs pour les IgM. La séroconversion pour IgG et IgM s'est produite simultanément ou séquentiellement. Les titres d'IgG et d'IgM ont atteint un plateau dans les 6 jours suivant la séroconversion, le taux d'IgM a une tendance à la baisse après la 3ème semaine¹³⁷. Cette étude semble comparable aux résultats de notre série, où la détection des anticorps par le test de diagnostic rapide fut apparaitre après 19 jours d'apparition des symptômes dont 61% des patients sont testés IgG positifs, avec changement du statut immunologiques après trois semaines après réalisation d'un TDR de contrôle chez 164 patients, 32.3% des cas ont perdu leurs immunisation. Ces données restent sous réserve de la fiabilité du test utilisé.

VI. Perspectives d'avenir :

1. La vaccination:

L'élaboration d'un vaccin contre la covid serai un pas de géant dans la lute contre la maladie et la clé d'un déconfinement total en toute sécurité.

La principale cible antigénique à l'heure actuelle est la sous-unité S1 de la protéine Spike, à l'instar des vaccins développés pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV, car son exposition membranaire facilite sa reconnaissance par le système immunitaire. De plus, cibler ce site permettrait d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules. Cependant, d'autres sites de la protéine Spike ou d'autres protéines non structurales pourraient être de bons candidats. Une fois la cible antigénique définie, plusieurs stratégies vaccinales peuvent être évaluées: vaccination à partir d'ARN, d'ADN, de protéine recombinante, ou de vecteur viral⁸.

Différentes approches sont explorées afin de mettre au point un vaccin capable d'induire une immunité protectrice et durable contre le Sars-CoV-2 : acides nucléiques (issus de l'acide désoxyribonucléique [ADN] ou de l'ARN), vecteurs viraux (réplicatifs ou non réplicatifs), pseudo-particules virales, vaccins sous-unitaires, vaccins vivants atténués et virus inactivés^{70,138}.

A ce jour, l'OMS a recensé plus de 321 candidats vaccins sont dénombrés. Environ 28 d'entre eux sont en cours d'évaluation dans essais cliniques sur l'homme, et dix seraient en phase trois des essais cliniques.

La Russie, la Chine et Cuba sont les premières à injecter massivement un vaccin. Le vaccin russe Gam-Covid-vac non commercial **Sputnik V** est le premier au monde à être homologué, son nom faisant référence au premier satellite envoyé dans l'espace, un vaccin viral à deux vecteurs basé sur l'adénovirus humain, l'adénovirus recombinant de type 5 (Ad5) et l'adénovirus de type 26 (Ad26). La Chine aurait déjà vacciné 350 000 personnes début octobre 2020⁴.

Le BNT162b1, un vaccin à ARNm modifié formulé par nanoparticules lipidiques qui code la glycoprotéine RBD de pointe du SARS-CoV-2 trimérisée par l'addition du domaine C-terminal) de la fibrilline du phage T4 et le vaccin BNT162b2 qui code pour l'antigène protéique S (Spike) mutée pour la conserver dans sa forme préfusionnelle. Les réactions locales et les événements systémiques étaient dose-dépendants, généralement légers à modérés et transitoires. Les concentrations d'IgG de liaison à la RBD et les titres de neutralisation du SARS-CoV-2 dans les sérums augmentaient avec le niveau de dose et après une seconde dose durant la phase I/II^{139,140}; le 9 novembre 2020, Pfizer annonce que le candidat vaccin contre le COVID-19 qu'il prépare en partenariat avec BioNTech est efficace à 90 %⁵ (94 cas symptomatiques de covid diagnostiqués durant l'essai impliquant environ 44 000 personnes)¹⁴¹.

Le vaccin candidat SARS-CoV-2 de Sinopharm baptisé **BBIBP-CorV**, est un vaccin inactivé, les résultats de phase 1 et 2 de l'essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo a montré que le vaccin inactivé administré à deux doses était sûr et bien toléré chez les individus en bonne santé à toutes les doses testées dans deux groupes d'âge (18 à 59 ans ou plus) testés initialement IgM et IgG négatives, et les effets indésirables les plus courants étaient

une douleur au site de l'injection, suivie par la fièvre comme étant le seul effet systémiques, qui étaient légères et spontanément résolutive et aucun effet indésirable grave a été noté, avec une réponse immunitaire humorale robuste a été observée chez tous les vaccinés ainsi pour les résultats de la phase 1 les titres d'anticorps neutralisants étaient plus élevés au jour 42 chez les vaccinés que chez les receveurs du placebo, alors que dans la phase 2 Les titres d'anticorps neutralisants induits par le vaccin au jour 28 étaient significativement plus élevés chez ceux qui ont reçu 4 µg au jour 0, puis à nouveau le jour 14, 21 ou 28 que chez ceux qui n'ont reçu que les 8 µg uniques au jour 0^{142,143}.

Le Maroc a adopté ce vaccin comme étant un des pays a participé aux essais cliniques (600 volontaires marocains suivis dans les CHU de Rabat et Casablanca) et une campagne de vaccination nationale va être lieu dès la fin de l'année 2020.

Il est impératif de prévenir et de minimiser ces risques de réponses immunitaires inappropriées en faisant le bon choix de plateforme et de modèle animal pour les tests. Il est également essentiel de sélectionner le bon antigène: certains domaines du virus pourraient induire des anticorps hautement neutralisants. Il faudra enfin opter pour un suivi renforcé lors des essais cliniques chez l'humain. Sans oublier le risque de survenue d'une ou plusieurs mutations du virus entre le moment de la conception du vaccin et sa mise sur le marché, et donc le rendre moins actif ou inactif contre certaines souches mutées.^{56,59}

A ce jour, les principaux candidats vaccins en phase trois des essais cliniques sont répartis dans le tableau suivant :

Tableau XXIX: Les vaccins en phase 3 des essais cliniques¹⁴⁴.

	Vaccine type	Location	Trial number
(Continued from previous page)			
Phase 3 trials			
AstraZeneca; University of Oxford (30 000 participants)	Chimpanzee adenovirus (ChAdOx1/AXD1222)	UK; India; Brazil, South Africa; USA	NCT04516746
Moderna; National Institutes of Health (30 000 participants)	RNA (mRNA-1273)	USA	NCT04470427
Pfizer; BioNTech (44 000 participants)	RNA (BNT162b1 and BNT162b2)	USA	NCT04368728
The Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson (60 000 participants)	Adenovirus serotype 26 vector (Ad26.COV2.S)	USA; Argentina; Brazil; Chile; Columbia; Mexico; Peru; Philippines; South Africa; Ukraine	NCT04505722
The Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology; Academy of Military Medical Sciences (40 000 participants)	Adenovirus serotype 5 vector and adenovirus serotype 26 vector (Sputnik V)	Russia	NCT04530396
CanSino Biologics; Academy of Military Medical Sciences (40 000 participants)	Adenovirus serotype 5 vector (Ad5CoV)	China; Pakistan	NCT04526990
Sinovac Biotech (9000 participants)	Inactivated virus (CoronaVac)	Brazil; Indonesia	--
Sinopharm; Wuhan Institute of Biological Products (21 000 participants)	Inactivated virus	The United Arab Emirates; Bahrain; Peru; Morocco; Argentina; Jordan	--
Sinopharm; Beijing Institute of Biological Products (5000 participants)	Inactivated virus (BBIBP-CorV)	The United Arab Emirates	--

Table: COVID-19 vaccine clinical trials

2. Perspectives thérapeutiques :

2.1. TMPRSS2 comme cible thérapeutique¹⁴⁵:

TMPRSS2. Il s'agit d'une enzyme de la famille des protéases, qui comprend plusieurs domaines structuraux. Le principal, qui est responsable de l'activité protéolytique de la protéine (domaine sérine protéase), coupe la protéine S du virus en de multiples endroits. Il s'agit d'une

étape déterminante pour que le SARS-CoV-2 entre dans la cellule. On distingue aussi sur TMPRSS2 un site localisé à proximité du site actif, que l'on qualifie d'exosite, et qui joue un rôle crucial pour aider la protéine S à s'orienter correctement avant arrimage.

La TMPRSS2 est une cible thérapeutique intéressante, des expérimentations cellulaires menées par ailleurs ont montré que le virus avait d'importantes difficultés à entrer dans la cellule lorsque TMPRSS2 est inactivée ou bloquée. De plus, c'est une protéine de l'hôte : il y a donc peu de risque de voir émerger des mutations qui conduisent à une résistance au traitement si on la bloque, un phénomène plus fréquent lorsque les approches thérapeutiques ciblent des protéines virales, selon Bruno Villoutreix qui a mené ce travail. Finalement, ils ont pu établir une liste de composés théoriquement capables d'interagir avec le site protéolytique (plus de 150 molécules) ou l'exosite (une centaine) de TMPRSS2, et donc d'inhiber l'intégration du virus dans les cellules de l'hôte, classés par ordre d'affinité, comme le tanogitrin, l'otamixaban, l'argatroban, le benexate.

2.2. Association remdésivir et diltiazem¹⁴⁶ :

Le remdésivir et le diltiazem, seules et en combinaison a été évalué sur des épithéliums respiratoires humains d'origine nasale et bronchique infectés reconstitués *in vitro*. Le remdésivir présente une activité antivirale contre les virus à ARN dont fait partie le SARS-CoV-2. Le diltiazem, lui, est un antihypertenseur. Il a déjà été caractérisé et repositionné afin de stimuler fortement la réponse immunitaire innée antivirale endogène, notamment contre les virus influenza et les pneumovirus. La toxicité chez l'humain de ces deux molécules repositionnées a aussi déjà été évaluée, ce qui permet de réduire considérablement les délais de leur développement clinique pour leur nouvelle indication thérapeutique contre le SARS-CoV-2.

Les résultats de cette étude montrent une réduction significative de la charge virale dans les épithéliums infectés par le SARS-CoV-2 lorsqu'ils sont traités par le remdésivir. Cet effet est accru lorsque le diltiazem est ajouté en combinaison.

2.3. Nouvelle stratégie thérapeutique visant à bloquer la calprotectine et la myélopoïèse :

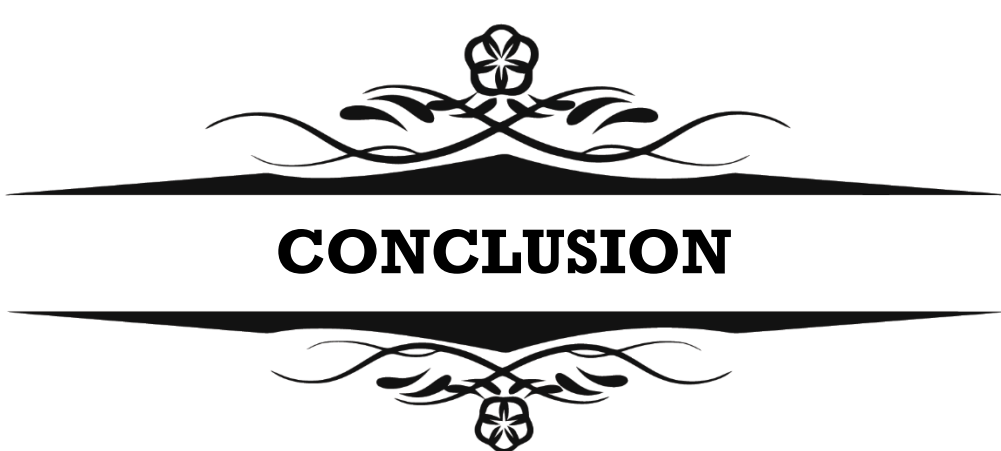
Une étude rapportée par Silvin et al¹⁴⁷, révèle que les patients atteints d'une forme grave de Covid-19 présentent un déficit des fonctions de l'immunité innée des cellules myéloïdes (fraction des globules blancs) comme les polynucléaire neutrophiles, monocytes), associé à un taux très élevé de calprotectine, une protéine pro-inflammatoire de la famille des alarmines, dans le sang. Ces résultats permettent de proposer un test diagnostique susceptible d'identifier rapidement les patients risquant de développer une forme sévère de la maladie et ouvrent la voie à une approche thérapeutique inédite : le blocage du récepteur de la calprotectine, une protéine pro-inflammatoire de la famille des alarmines.

Un diagnostic précoce d'une forme grave peut être réalisé par la combinaison d'un dosage de calprotectine et d'un test de routine de cytométrie en flux implantable dans les laboratoires d'hématologie.

RECOMMANDATIONS

- Le diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 doit être suspecté devant¹⁴⁸:
 - Symptômes d'affection aiguë des voies respiratoires (par ex. toux, maux de gorge, souffle court, douleurs thoraciques) ET/OU
 - Fièvre sans autre étiologie ET/OU
 - Apparition soudaine d'une anosmie et/ou d'une agueusie (perte de l'odorat et du goût)
ET/OU
 - Etat confusionnel aigu ou détérioration de l'état général chez une personne âgée sans autre étiologie.
- Le COVID-19 peut aussi se présenter avec d'autres symptômes moins fréquents et moins spécifiques (lésions dermatologiques, atteinte cardiaque, ophtalmologique, rénal...).
- Améliorer la prise en charge du covid en réduisant le délai entre la contamination et le début du traitement (tester plus vite ; obtenir le résultat plus vite ; démarrer le traitement plus vite).
- Respecter les règles d'hygiène et la prévention afin de protéger le système de santé (possibilité de prendre en charge les patients atteints de Covid-19 nécessitant une hospitalisation, notamment en réanimation), les professionnels et de limiter au maximum la transmission interindividuelle dans la population dans le cadre du déconfinement.
- Assurer la disponibilité des antiseptiques dans tous les services de soins.
- Assurer la disponibilité du matériel de protection en permanence et en quantité suffisante.□
- Sensibiliser la population de l'importance de la vaccination contre le SARS-CoV-2.
- Eviter que le système de santé soit dépassé, c'est pour cela il faut:
 - Organiser des centres de santé référents.
 - Assurer un suivi pour les malades traités à domicile.

- Augmenter les capacités des tests Covid des laboratoires publics, ainsi d'augmenter le nombre des laboratoires privés accrédités.
- Insister sur les mesures barrières et l'isolement des malades suspects en attendant le résultat de la RT-PCR avec des messages de sensibilisation dans les médias pour éviter la contamination des sujets contacts.
- Pour les malades à risque, faciliter l'accès aux prélèvements au moindre signe pour éviter les retards diagnostique et thérapeutique : Ces malades doivent être prioritaires avec un circuit spécifique.
- Implications du secteur privé par la prise en charge des malades Covid qui ont une couverture médicale.
- La mise en place du protocole de prévention au travail.
- Encourager la vaccination anti grippale et anti pneumococcique pour les personnes à risque.



CONCLUSION

La covid 19 est une maladie respiratoire émergente, déclaré par l'OMS comme étant une pandémie, due à une infection par un nouveau bêtacoronavirus « le SARS-CoV-2 », dont le tableau clinique est variable allant de forme asymptomatique au SDRA, la forme bénigne et modérée sont les plus fréquentes, avec possibilité de réinfection.

L'étude des caractères épidémiologiques, cliniques du Covid 19 à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech nous a permis de mieux comprendre le profil de nos patients présentant l'infection à SARS-CoV-2, ensuite de détecter les défaillances en matière de prophylaxie, de diagnostic, de traitement, de suivi et de prise en charge, afin de pouvoir y apporter des solutions nécessaires, visant à améliorer encore plus la qualité de prise en charge de cette population.

Notre étude suggère également que l'absence de notion de contact avec un cas confirmé était un facteur de risque d'une évolution défavorable des patients (transfert en réanimation, décès), ceci objective l'intérêt d'un dépistage précoce des patients et donc une prise en charge rapide pour obtenir une guérison sans séquelles.

Cependant, notre étude a certaines limites. Premièrement, en raison de la conception de l'étude rétrospective, tous les bilans biologiques n'ont pas été effectués chez tous les patients. Par conséquent, leur rôle pourrait être sous estimé dans la prévision des décès à l'hôpital. Deuxièmement, cette étude a été menée dans un hôpital à centre unique avec une taille d'échantillon limitée durant la première vague de la pandémie. Il peut également y avoir un biais de sélection lors de l'identification des facteurs qui influencent les résultats cliniques. Ainsi, une étude plus large sur les patients atteints du covid 19 dans d'autres centres hospitaliers au Maroc aiderait à mieux définir les caractéristiques cliniques et les facteurs de risque de la maladie et donc mieux cerner cette problématique.

La lutte contre cette pandémie doit se faire par des sensibilisations répétées de l'importance des mesures préventives, ainsi d'encourager la vaccination.



Annexe 1

Fiche de renseignement Malades COVID-19 hors réanimation à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Identité :

1. Nom et prénom :
2. Age :
3. Sexe :
 - ☐ Masculin.
 - ☐ Féminin.
4. Profession :
5. Grade :
6. Unité
7. Date d'admission :
8. Durée d'hospitalisation :
9. Service d'hospitalisation :

Epidémiologie :

- a) Séjour à l'étranger dans les 14 jours (si oui destination et date de retour)
- b) Contact avec un malade confirmé (si oui préciser lequel)
- c) Contact dans les 14 jours avec une personne ayant séjourné à l'étranger (si oui préciser lequel)
- d) Personnel soignant
- e) Dépistage autour d'un cas
- f) Séjour ou visite dans un hôpital dans les 14 jours
- g) Voyage au Maroc dans les 14 jours, préciser la destination

Antécédents médicaux avec traitement en cours :

- o Diabète :
- o Hypertension artérielle :
- o Tabagisme :
- o Pathologie pulmonaire chronique :
- o Pathologie cardio-vasculaire :
- o Autres :

Clinique :

Fièvre (en °C) :

Asthénie :

Myalgies :

Céphalées :

Maux de gorge :

Toux :

Ecoulement nasal :

Détresse respiratoire :

Polypnée :

Désaturation :

Diarrhées :

Anosmie :

Agueusie :

Décompensation ou découverte d'une tare chronique, si oui laquelle :

Autre :

Forme clinique à l'admission :

- Asymptomatique.
- Bénigne.
- Modérée.

Durée totale de la symptomatologie :

Nombre de RT-PCR réalisé pour le diagnostic positif :

Paraclinique :

1-Hémogramme :

- Hémoglobine :
- Plaquettes :
- Globules blancs :
 - o Polynucléaires neutrophiles
 - o Eosinophiles
 - o Lymphocytes

2-D-Dimères :

3-Bilan inflammatoire :

- CRP à l'admission :
- CRP de contrôle
- Procalcitonine à l'admission :
- Procalcitonine de contrôle :
- LDH :
- Ferritine :

4-Ionogramme :

- Sodium(Na) :
- Potassium(K) :

5-Fonction rénale :

- Urée :
- Créatinine :

6-Glycémie à jeun :

7-Bilan hépatique complet :

- ASAT
- ALAT

8-ECG :

9-Hémocultures :

10-PCR multiplex dans les crachats :

11-Radio du poumon :

12-scanner thoracique :

13-RT-PCR de contrôle :

- Nombre de test
- Résultats :
 - o Positive :
 - o Négative :

14-Statut sérologique à la sortie :

- Test rapide
 - o IgM seul :
 - o IgG+IgM :
 - o IgG seul :
 - o Négatif :
- ELISA
 - o IgM seul :
 - o IgG+IgM :
 - o IgG seul :
 - o Négatif :

Traitement :

1-Oxygénothérapie :

2-Chloroquine+azithromycine :

3-Hydroxychloroquine+azithromycine :

4-Switch chloroquine-hydroxychloroquine :

5-Corticoïdes :

Jours d'introduction :

Dose :

Durée :

6-Traitement anticoagulant :

I. Enoxaparine	Tinzaparine
II. Dose prophylactique	Dose curative
7-Vitamine C	8-Vitamine D
8-Autre	9-Zinc

Tolérance du traitement :

- 1-Bonne.
- 2-Effets secondaires mineurs :
 - Digestifs :
 - Hépatiques :
- 3-Effets secondaires majeurs :
 - Cardiaques :
 - Ophtalmiques :

Evolution :

- Favorable sans séquelles cliniques.
- Aggravation secondaire puis amélioration.
- Aggravation secondaire puis transfert en réanimation.
- Aggravation secondaire puis amélioration en réanimation.
- Décès dans le secteur covid hors réanimation.
- Décès en réanimation.

Annexe 2

I. Définitions des cas au 13/11/2020 (selon le protocole national) :

Cas suspect	Toute personne présentant : 1. Des signes d'infection respiratoire aiguë (Toux, mal de gorge, difficulté respiratoire...etc.) avec ou sans fièvre ; <u>ou</u> 2. Une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ non expliquée par une autre étiologie évidente, accompagnée de myalgies ou d'asthénie ou de céphalées ; <u>ou</u> 3. Une infection respiratoire aiguë sévère ; <u>ou</u> 4. Une perte de l'odorat ou du goût ou une odynophagie d'installation brutale et sans étiologie évidente.
Cas confirmé	1. Toute personne chez qui une infection au SARS-CoV-2 a été confirmée par examen moléculaire (RT-PCR ou test équivalent) ou par un test antigénique rapide. 2. Tout cas suspect avec les <u>2 critères suivants</u> : a. Images à la TDM évocatrices de COVID-19 ; <u>et</u> b. Contexte épidémiologique évocateur : • Contact avec un cas confirmé pendant la période de contagiosité ; <u>ou</u> • Lien épidémiologique avec un cluster ; <u>ou</u> • Professionnel de santé exerçant dans une structure de soins ou dans un laboratoire.

II. Définitions d'un décès COVID-19 :

Cas possible de décès par COVID-19	Tout décès sans cause évidente, survenu suite à un tableau clinique correspondant à un cas suspect de COVID-19.
Cas confirmé de décès par COVID-19	Tout décès a. Survenant chez un cas confirmé de COVID-19, conformément à la définition ci-dessus ; <u>et</u> b. En l'absence de toute autre cause évidente pouvant expliquer le décès en dehors de l'infection à SARS-CoV-2, (e.g. un traumatisme) ; <u>et</u> c. Sans période de guérison complète entre la maladie et le décès, selon les critères de guérison en vigueur.



Résumé

Introduction : La covid-19 est une urgence sanitaire mondiale. L'évolution de la maladie est imprévisible avec des conséquences socioéconomiques désastreuses. Le présent travail a pour but l'étude des aspects démographiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs, ainsi que l'étude des facteurs de risque associés à l'infection par SARS-CoV-2 chez 318 patients, admis à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech durant la première vague de la pandémie. Une mise au point des recommandations nationales et internationales sera aussi traitée.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique menée entre 22 mars et 19 Juillet 2020, sur les patients atteints de la covid. Les données ont été collectées à l'aide des observations cliniques, les résultats des explorations paracliniques et le suivi noté sur le dossier médical.

Résultats : Sur un total de 318 patients, la médiane d'âge était de 40 ans (IQR, 33-45 ans), et 292 (91.8%) patients étaient de sexe masculin. Le délai médian de consultation était de 4 jours, l'écoulement nasal, maux de gorge, l'asthénie, céphalées sont les signes les plus fréquents. Trente patients (9.4%) ont développé une pneumonie, 11(3.5%) ont évolué défavorablement au cours de leurs hospitalisation, et parmi ces patients, 5 (1.6%) ont été admis en réanimation, et 3 (0.9%) ont décédé.

Pour les patients qui ont développés une pneumonie, 20% étaient diabétique et 13.3% étaient hypertendus. Un quart des patients ayant une pneumonie ont présenté une désaturation à l'admission. Dans le modèle de régression logistique multivariée, les facteurs de risque associé au développement de pneumonie et aux différents modes évolutifs de la maladie incluait l'âge avancé et l'absence de notion de contact avec un cas confirmé. La détresse respiratoire, et

l'éosinopénie, une anémie, une cytolysé hépatique et des chiffres d'hyperglycémie étaient significativement associée à une évolution défavorable et non pas au décès des patients.

Un test de diagnostic rapide a été réalisé chez 289 patients à la sortie, dont 55% avaient des IgG positifs, 9.4% avaient des IgG+IgM positifs, et 25.9% des patients le TDR a été négatif. Un test de diagnostic rapide de contrôle a été fait chez 164 patients après trois semaines de leur sortie qui nous a permis de classer patients en quatre groupes en fonction du profil immunologique (un groupe de 6.7% patients immunisé tardivement, le groupe 2 avec persistance de l'immunité chez 36.6%, le troisième groupe avec perte de l'immunité chez 32.3%, et le dernier groupe avec absence d'immunisation chez 24.4% patients).

Le traitement était basé sur les antipaludéens de synthèse associés à l'azithromycine chez 99% des patients, avec une bonne évolution dans 95.6% des cas.

Conclusion : L'évolution favorable chez la majorité de nos patients ainsi que le faible taux de mortalité démontre l'importance d'un diagnostic précoce permettant un traitement rapide. Nous avons remarqué que malgré la présence de comorbidité, le schéma thérapeutique national était efficace. De tels résultats nécessitant des longs séjours à l'hôpital, ce qui est difficile à maintenir au long cours. La seule façon de maintenir cette pathologie sous contrôle reste la vaccination de masse.

Abstract

Introduction: Covid-19 is a global health emergency. The course of the disease is unpredictable with dire socioeconomic consequences. The aims of our study is to describe the demographic, clinical, diagnostic, therapeutic and evolutionary aspects, as well as to study the risk factors associated with infection by SARS-CoV-2 in 318 patients admitted to hospital during the first wave of the pandemic. A finalization of national and international recommendations will also be dealt with.

Materials and Methods: A descriptive and analytical cross-sectional study was conducted over four months between March 22 and July 19, 2020, among patients with SARS-CoV-2 infection at the Avicenne Military Hospital in Marrakech. Data was collected using clinical observations, the results of paraclinical explorations and the follow-up noted by the doctors on duty in the medical file.

Results: A total of 318 patients, the median age was 40 years (IQR, 33–45 years), and 292 (91.8%) patients were male. The mean time to consultation was 4 days, runny nose, sore throat, asthenia, headache are the most common signs. Thirty patients (9.4%) developed pneumonia, 11 (3.5%) progressed unfavorably during their hospitalization, and among these patients 5 (1.6%) were admitted to intensive care, and 3 (0.9%) died. For the patients who developed pneumonia, 20% were diabetic and 13.3% were hypertensive. A quarter of patients with pneumonia presented with desaturation on admission. In the multivariate logistic regression model, risk factors associated with the development of pneumonia and unfavorable outcome included advanced age, the lack of notion of contact with a confirmed case. Respiratory distress, and eosinopenia, anemia, hepatic cytolysis and hyperglycemia were significantly associated with an unfavorable outcome and not with patient death.

A rapid diagnostic test was performed in 289 patients at discharge, of which 55% had positive IgG, 9.4% had positive IgG + IgM, and 25.9% of patients the RDT was negative. A rapid diagnostic control test was done in 164 patients after three weeks of their discharge which allowed us to classify patients into four groups according to immunological profile (a group of 6.7% patients immunized late, group 2 with persistence of I immunity in 36.6%, the third group with loss of immunity in 32.3%, and the last group with no immunization in 24.4% patients).

Treatment was based on synthetic antimalarials combined with azithromycin in 99% of patients, with good progress in 95.6% of cases.

Conclusion: The favorable outcomes in the majority of our patients as well as the low mortality rate demonstrate the importance of early diagnosis allowing rapid treatment. We noted that despite the presence of comorbidity, the national treatment regimen was effective. Such results require long hospital stays, which are difficult to maintain over the long term. The only way to keep this pathology under control is mass vaccination.

ملخص

مقدمة : يمثل كوفيد-19، حالة طوارئ صحية عالمية. تطور هذا المرض لا يمكن التنبؤ به مع عواقب اجتماعية واقتصادية وخيمة. الهدف من هذا البحث هو دراسة الجوانب الديموغرافية والسريية والتشخيصية والعلاجية والتطورية وكذلك دراسة عوامل الخطر المرتبطة بالعدوى لـ 318 حالة تم إدخالهم إلى المستشفى ابن سينا العسكري في مراكش خلال الموجة الأولى من الوباء وكذا استعراض آخر التوصيات الوطنية والدولية.

مواد و اساليب : قمنا بدراسة مستعرضة وصفية و تحليلية، اجريت على مدى أربعة أشهر بين 22 مارس و 19 يوليوز 2020، على المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بالإصابة بفيروس كوفيد. تم جمع البيانات باستخدام الملاحظات السريية ونتائج الاستكشافات السريية والمتابعة التي لاحظها الأطباء المناوبون في الملف الطبي

نتائج : من إجمالي 318 مريض، كان متوسط العمر 40 عامًا (33-45 عام)، 292 (91.8%) من الذكور. يعادل متوسط وقت الاستشارة 4 أيام ومن أكثر العلامات شيوعًا سيلان الأنف والتهاب الحلق والوهن والصداع. أصيب ثلاثون مريضًا (9.4%) بالتهاب رئوي، 11 مريض (3.5%) تدهورت حالتهم الصحية، ومن بين هؤلاء المرضى، تم إدخال 5 (1.6%) إلى العناية المركزة، وتوفي 3 (0.9%) بالنسبة للمرضى الذين أصيبوا بالتهاب رئوي، كان 20% مصابون بداء السكري و 13.3% مصابون بارتفاع ضغط الدم. ربع المرضى الذين يعانون من الالتهاب الرئوي يعانون من نقص في نسبة تشبع الدم بالأكسجين.

اظهرت الدراسة التحليلية، أن عوامل الخطر المرتبطة بتطور الالتهاب الرئوي وتدهور الحالة الصحية للمرضى تتضمن التقدم في العمر، عدم وجود مخالطة لحالة مؤكدة. ضيق في التنفس، وقلة الكريات البيض، فقر الدم، والتحلل الخلوي الكبدي و ارتفاع نسبة السكر في الدم ارتبطت بشكل كبير مع تدهور الحالة الصحية وليس مع وفاة المريض.

تم إجراء اختبار تشخيصي سريع على 289 مريضاً عند الخروج من المستشفى ، منهم 55% لديهم IgG إيجابي ، و 9.4% لديهم IgG + IgM إيجابي ، و 25.9% من المرضى كان اختبار سلبياً. تم إجراء اختبار تشخيصي سريع على 164 مريضاً بعد ثلاثة أسابيع من خروجهم مما سمح لنا بتصنيف المرضى إلى أربع مجموعات وفقاً للملف المناعي (مجموعة من 6.7% من المرضى تم تحصينهم متأخرًا ، المجموعة 2 مع استمرار L حصانة في 36.6% ، المجموعة الثالثة مع فقدان مناعة 32.3% ، والمجموعة الأخيرة بدون تحصين في 24.4% مرضى).

اعتمد العلاج على مضادات الملا ريا الاصطناعية مع أزيثروميسين في 99% من المرضى ، مع تقدم جيد في 95.6% من الحالات.

خلاصة: تظهر النتيجة الإيجابية في غالبية مرضانا وكذلك معدل الوفيات المنخفض أهمية التشخيص المبكر الذي يسمح بالعلاج السريع. لاحظنا أنه على الرغم من وجود أمراض مزمنة، كان نظام العلاج الوطني فعالاً. تتطلب مثل هذه النتائج إقامة طويلة في المستشفى ، والتي يصعب الحفاظ عليها على المدى الطويل. الطريقة الوحيدة للسيطرة على هذه الحالة المرضية هي التطعيم الشامل.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.**
[https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
2. **COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS.**
<https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
3. **WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard.**
<https://covid19.who.int>.
4. **Mousavizadeh, L. & Ghasemi, S.**
Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* S1684118220300827 (2020) doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.
5. **Yuntao Wu, Wenzhe Ho, Yaowei Huang, Dong-Yan Jin, Shiyue Li, Shan-Lu Liu.**
SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *The Lancet* **395**, 949–950 (2020).
6. **Hoque, M. N., Chaudhury, A., Akanda, M. A. M., Hossain, M. A. & Islam, M. T.**
Genomic diversity and evolution, diagnosis, prevention, and therapeutics of the pandemic COVID-19 disease. *PeerJ* **8**, e9689 (2020).
7. **Jamai Amir, I., Lebar, Z., yahyaoui, G. & Mahmoud, M.**
Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio* **31**, 15–20 (2020).
8. **Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L. & Richier, Q.**
COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev. Médecine Interne* **41**, 375–389 (2020).
9. **Elahe Seyed Hosseini, Narjes Riahi Kashani, Hossein Nikzad, Javid Azadbakht, Hassan Hassani Bafrani, Hamed Haddad Kashani.**
The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology* **551**, 1–9 (2020).
10. **Yuefei Jin , Haiyan Yang , Wangquan Ji, Weidong Wu, Shuaiyin Chen , Weiguo Zhang.**
Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* **12**, 372 (2020).
11. **Aiping Wu, Yousong Peng, Baoying Huang, Xiao Ding, Xianyu Wang, Peihua Niu.**
Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe* **27**, 325–328 (2020).

12. **Silvia Angeletti, Domenico Benvenuto, Martina Bianchi, Marta Giovanetti, Stefano Pascarella, Massimo Ciccozzi.**
COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. 5.
13. **Xiaolu Tang , Changcheng Wu, Xiang Li, Yuhe Song, Xinmin Yao, Xinkai Wu.**
On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl. Sci. Rev.* **7**, 1012–1023 (2020).
14. **Prasad, N., Gopalakrishnan, N., Sahay, M., Gupta, A. & Agarwal, S.**
Epidemiology, genomic structure, the molecular mechanism of injury, diagnosis and clinical manifestations of coronavirus infection: An overview. *Indian J. Nephrol.* **30**, 143 (2020).
15. **Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N. & Siddique, R.**
COVID–19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res.* **24**, 91–98 (2020).
16. **Juckel, D., Dubuisson, J. & Belouzard, S.**
Les coronavirus, ennemis incertains. *médecine/sciences* **36**, 633–641 (2020).
17. **Rothan, H. A. & Byrareddy, S. N.**
The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID–19) outbreak. *J. Autoimmun.* **109**, 102433 (2020).
18. **Francois–Xavier Lescure, Lila Bouadma, Duc Nguyen, Marion Parisey, Paul–Henri Wicky, Sylvie Behillil.**
Clinical and virological data of the first cases of COVID–19 in Europe: a case series. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 697–706 (2020).
19. **Jasper Fuk–Woo Chan, Shuofeng Yuan, Kin–Hang Kok, Kelvin Kai–Wang To, Hin Chu, Jin Yang.**
A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person–to–person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* **395**, 514–523 (2020).
20. **Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid–19.** 291.
21. **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. *Rev. Médecine Interne* **41**, 308–318 (2020).

22. **Robert Verity, Lucy C Okell, Ilaria Dorigatti, Peter Winskill, Charles Whittaker, Natsuko Imai.**
Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 669–677 (2020).
23. **Nouveau coronavirus (2019-nCoV): conseils au grand public.**
<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.
24. **Aakriti Gupta, Mahesh V. Madhavan, Kartik Sehgal Nandini Nair, Shiwani Mahajan, Tejasav S. Sehrawat.**
Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* **26**, 1017–1032 (2020).
25. **Hu, B., Guo, H., Zhou, P. & Shi, Z.-L.**
Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* (2020)
doi:10.1038/s41579-020-00459-7.
26. **Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun.**
Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* **18**, 1094–1099 (2020).
27. **Daniel Blanco-Melo, Benjamin E. Nilsson-Payant, Wen-Chun Liu, Skyler Uhl, Daisy Hoagland, Rasmus Møller.**
Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* **181**, 1036–1045.e9 (2020).
28. **Carly G.K. Ziegler, Samuel J. Allon, Sarah K. Nyquist, Ian M. Mbanjo, Vincent N. Miao, Constantine N. Tzouanas.**
SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* **181**, 1016–1035.e19 (2020).
29. **Lopez, L., Sang, P. C., Tian, Y. & Sang, Y.**
Dysregulated Interferon Response Underlying Severe COVID-19. *Viruses* **12**, 1433 (2020).
30. **Stephens, D. S. & McElrath, M. J.**
COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA* **324**, 1279 (2020).
31. **Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France.**

32. **COVID-19□: Signes et symptômes.**
33. **Fei Xiao, Meiwen Tang, Xiaobin Zheng, Ye Liu, Xiaofeng Li, and Hong Shan.**
Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* **158**, 1831–1833.e3 (2020).
34. **Hunt, M. & Koziatsek, C.**
A Case of COVID-19 Pneumonia in a Young Male with Full Body Rash as a Presenting Symptom. *Clin. Pract. Cases Emerg. Med.* **4**, (2020).
35. **Jaillant, D. R.**
CoVid-19 et ophtalmologie – Conjonctivite et Protection Oculaire – SOS Oeil. *Centre Ophtalmologique Paris 17 – SOS ŒIL* <https://centreophta.com/covid-19/> (2020).
36. **Rousseau, A., Fenolland, J.-R. & Labetoulle, M.**
SARS-CoV-2, COVID-19 et œil: le point sur les données publiées. *J. Fr. Ophtalmol.* **43**, 642–652 (2020).
37. **Netgen. Vue sur le COVID-19 depuis la néphrologie.** *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/covid-19/Vue-sur-le-COVID-19-depuis-la-nephrologie>.
38. **Farkash, E. A., Wilson, A. M. & Jentzen, J. M.**
Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J. Am. Soc. Nephrol.* **31**, 1683–1687 (2020).
39. **Victor G. Puelles, Marc Lütgehetmann, Maja T. Lindenmeyer, Jan P. Sperhake, Milagros N. Wong, Lena Allweiss.**
Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* **3** (2020).
40. **Johann Morelle, Arnaud Devresse, Nathalie Demoulin, Valentine Gillion, Eric Goffin, Nada Kanaan.**
COVID-19, rein et maladies rénales. **4**.
41. **P. Perrin, G. Gautier-Vargas, Bassand, N. Keller, D. Bedo, N. Collongues.**
Complications neurologiques du COVID-19 chez les patients atteints de maladie rénale. *Néphrologie Thérapeutique* **16**, 328 (2020).
42. **Ling Mao; Huijuan Jin; MengdieWang; Yu Hu; Shengcai Chen; Quanwei He.**
Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* **77**, 683 (2020).

43. **Neo Poyiadji, Gassan Shahin, Daniel Noujaim, Michael Stone, Suresh Patel, Brent Griffith.**
COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features.
Radiology **296**, E119–E120 (2020).
44. **Kang Zhao, Jucun Huang, Dan Dai , Yuwei Feng , Liming Liu , Shuke Nie.**
Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report.
<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.16.20035105> (2020)
doi:10.1101/2020.03.16.20035105.
45. **Parag Goyal, Justin J. Choi, Laura C. Pinheiro, Edward J. Schenck, Ruijun Chen, Assem Jabri.**
Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2372–2374 (2020).
46. **Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J. & Chen, S.**
Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?
Lancet Neurol. **19**, 383–384 (2020).
47. **Gianpaolo Toscano, Francesco Palmerini, Sabrina Ravaglia, Luigi Ruiz, Paolo Invernizzi, M. Giovanna Cuzzoni.**
Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* **4** (2020).
48. **Flis-Richard, H. & Verdonk, F.**
Atteintes neurologiques dans l'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19). *Prat. En Anesth. Réanimation* **24**, 186–189 (2020).
49. **Hermans, C. & Lambert, C.**
COVID-19 : une maladie thrombotique ? 6.
50. **Lai, C.-C., Wang, C.-Y. & Hsueh, P.-R.**
Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **53**, 505–512 (2020).
51. **W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He.**
Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1708–1720 (2020).
52. **Pavan K. Bhatraju, Bijan J. Ghassemieh, Michelle Nichols, Richard Kim, Keith R. Jerome , Arun K. Nalla.**
Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N. Engl. J. Med.* **382**, 2012–2022 (2020).

53. **Sy, B. & Jy, H.**
Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. 3 (2020).
54. **Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu.**
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* **395**, 1054-1062 (2020).
55. **Stephen R Knight, Antonia Ho, Riinu Pius, Iain Buchan, Gail Carson, Thomas M Drake.**
Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. 13.
56. **Balkan Medical Union & Diaconu, C.**
COVID-19 and hyponatremia. *Arch. Balk. Med. Union* **55**, 373-374 (2020).
57. **Gala, J.-L., Nyabi, O., Durant, J.-F., Chibani, N. & Bentahir, M.**
Méthodes diagnostiques du COVID-19. 8.
58. **Lefeuvre, C., Przyrowski, É. & Ataire-Marchais, V.**
Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actual. Pharm.* **59**, 18-23 (2020).
59. **Li Guo, Lili Ren, Siyuan Yang, Meng Xiao, De Chang, Fan Yang.**
Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* **71**, 778-785 (2020).
61. **Kelvin Kai-Wang To, Owen Tak-Yin Tsang, Wai-Shing Leung, Anthony Raymond Tam, Tak-Chiu Wu, David Christopher Lung.**
Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **20**, 565-574 (2020).
62. **Roman Wolfel, Victor M. Corman, Wolfgang Guggemos, Michael Seilmaier, Sabine Zange, Marcel A. Muller.**
Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* **581**, 465-469 (2020).
63. **Fatima Amanat, Daniel Stadlbauer, Shirin Strohmeier, Thi H.O. Nguyen, Veronika Chromikova, Meagan McMahon.**
A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans.

64. **Quan-Xin Long , Xiao-Jun Tang, Qiu-Lin Shi, Qin Li, Hai-Jun Deng, Jun Yuan.**
Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat. Med.* 26, 1200-1204 (2020).
65. **Sethuraman, N., Jeremiah, S. S. & Ryo, A.**
Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 323, 2249 (2020).
66. **Amin Mahsouli, Melissa Grillo, Nadia Amini, Souad Acid, Emmanuel Coche, Benoit Ghaye.**
Imagerie thoracique du COVID-19. 8.
67. **Lodé, B.**
Imagerie de la pneumonie COVID-19. *Mise Au Point* 10.
68. **Huijun Chen, Juanjuan Guo, Chen Wang, Fan Luo, Xuechen Yu, Wei Zhang.**
Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 395, 809-815 (2020).
69. **Revue rapide de la littérature scientifique – COVID-19 parmi les enfants : facteurs de risque d'infections sévères et potentiel de transmission.**
70. **Matusik, É., Ayadi, M. & Picard, N.**
Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actual. Pharm.* S0515370020302986 (2020) doi:10.1016/j.actpha.2020.08.007.
71. **Julien De Greef, Lucie Pothén, Halil Yildiz, William Poncin, Gregory Reyckler, Sarah Brilot**
COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2. 12.
72. **Martin J Vincent, Eric Bergeron, Suzanne Benjannet, Bobbie R Erickson, Pierre E Rollin, Thomas G Ksiazek.**
Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread *Virol. J.* 2, 69 (2005).
73. **Boubacar, T., Gladys, T. B., Samira, N. & Samira, H.**
COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE COVID-19: THERAPEUTIC MANAGEMENT.
74. **Yeming Wang, Fei Zhou, Dingyu Zhang, Jianping Zhao, Ronghui Du, Yi Hu.**
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, 422 (2020).

75. **J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil.**
Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N. Engl. J. Med.* **383**, 1813–1826 (2020).
76. **Chu, C. M.**
Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* **59**, 252–256 (2004).
77. **B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan.**
A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1787–1799 (2020).
78. **Garcia-Cremades, M. et al.**
Optimizing Hydroxychloroquine Dosing for Patients With COVID-19: An Integrative Modeling Approach for Effective Drug Repurposing. *Clin. Pharmacol. Ther.* **108**, 253–263 (2020).
79. **Philippe Gautret , Jean-Christophe Lagier , Philippe Parola, Van Thuan Hoang, Line Meddeb, Morgane Mailhe**
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).
80. **Manli Wang, Ruiyuan Cao, Leike Zhang, Xinglou Yang, Jia Liu, Mingyue Xu.**
Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* **30**, 269–271 (2020).
81. **Gao, J., Tian, Z. & Yang, X.**
Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends* **2**.
82. **Kim, U. J., Won, E.-J., Kee, S.-J., Jung, S.-I. & Jang, H.-C.**
Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome: a case report. *Antivir. Ther.* **21**, 455–459 (2015).
83. **ChaominWu, Xiaoyan Chen, Yanping Cai, Jia'an Xia, Xing Zhou, Sha Xu.**
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 (2020).
84. **Mousavi, S., Moradi, M., Khorshidahmad, T. & Motamedi, M.**
Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. *Adv. Pharmacol. Sci.* **2015**, 1–14 (2015).

85. **Matera, M. G., Rogliani, P., Calzetta, L. & Cazzola, M.**
Pharmacological management of COVID-19 patients with ARDS (CARDS): A narrative review. *Respir. Med.* **171**, 106114 (2020).
86. **Trimaille, A. & Bonnet, G.**
COVID-19 et pathologie thromboembolique veineuse. *Ann. Cardiol. Angéiologie* **69**, 370-375 (2020).
87. **Derwand, R., Scholz, M. & Zelenko, V.**
COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study. *Int. J. Antimicrob. Agents* 106214 (2020) doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106214.
88. **"Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments.**
<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
89. **L'OMS ajoute à ses orientations cliniques des recommandations sur l'utilisation des corticostéroïdes.** <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>.
91. **Chaolin Huang, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu.**
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* **395**, 497-506 (2020).
92. **Sheleme, T., Bekele, F. & Ayela, T.**
Clinical Presentation of Patients Infected with Coronavirus Disease 19: A Systematic Review. *Infect. Dis. Res. Treat.* **13**, 117863372095207 (2020).
93. **S. Greffe , F. Espinasse, C. Duran, S. Labrune, M. Sirol , B. Mantalvan.**
Évaluation par RT-PCR du portage nasopharyngé du SARS-Cov-2 chez les personnels de santé symptomatiques suspects de COVID-19 dans un CHU de la banlieue parisienne. *Rev. Médecine Interne* **41**, 510-516 (2020).
94. **Qun Li, Xuhua Guan, Peng Wu, Xiaoye Wang, Lei Zhou, Yeqing Tong.**
Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **382**, 1199-1207 (2020).
95. **T. Sixt, F. Moretto, M. Abdallahoui, P. Chavanet, H. Devilliers, F. Catherine.**
COVID-19: une cohorte descriptive de 222 patients hospitalisés. *Médecine Mal. Infect.* **50**, S62-S63 (2020).

96. **Golberg, E.**
Parcours hospitalier des patients atteints de la Covid-19 lors de la première vague de l'épidémie. 39 (2020).
97. **Avis relatif aux signes cliniques d'orientation diagnostique du Covid-19.** 18 (2020).
98. **Jerome R. Lechien, Carlos M. Chiesa-Estomba, Daniele R. De Siati, Mihaela Horoi, Serge D Le Bon, Alexandra Rodriguez.**
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. Otorhinolaryngol.* **277**, 2251-2261 (2020).
99. **Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han.**
Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* **395**, 507-513 (2020).
100. **Y Song, P Liu, X L Shi, Y L Chu, J Zhang, J Xia.**
SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut* **69**, 1143-1144 (2020).
101. **M. Hedou, F. Carsuzaa, E. Chary, E. Hainaut1 F. Cazenave-Roblot, M. Masson Regnault.**
Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **34**, (2020).
102. **Muskaan Sachdeva, Raffaele Gianottib, Monica Shaha, Lucia Bradaninid, Diego Tosie, Stefano Veraldi.**
Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J. Dermatol. Sci.* **98**, 75-81 (2020).
103. **Najarian, D. J.**
Morbilliform exanthem associated with COVID-19. *JAAD Case Rep.* **6**, 493-494 (2020).
104. **PingWu, Fang Duan, Chunhua Luo, Qiang Liu, Xingguang Qu, Liang Liang.**
Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* **138**, 575 (2020).
105. **Thomas J. Oxley, J. Mocco, Shahram Majidi, Christopher P. Kellner, Hazem Shoirah, I. Paul Singh.**
Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N. Engl. J. Med.* **382**, e60 (2020).

106. **B. El Boussadani, C. Benajiba, A. Aajal , A. Ait Brik , O. Ammour , J. El Hangouch.**
Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1er avril 2020. *Ann. Cardiol. Angéiologie* **69**, 107-114 (2020).
107. **Yichun Cheng, Ran Luo, Kun Wang, Meng Zhang, Zhixiang Wang, Lei Dong.**
Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* **97**, 829-838 (2020).
108. **Jamie S. Hirsch, Jia H. Ng, Daniel W. Ross, Purva Sharma, Hitesh H. Shah, Richard L. Barnett.**
Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* **98**, 209-218 (2020).
109. **Guangchang Pei, Zhiguo Zhang , Jing Peng, Liu Liu, Chunxiu Zhang, Chong Yu.**
Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J. Am. Soc. Nephrol.* **31**, 1157-1165 (2020).
110. **Casini, D. A., Fontana, P. P., Glauser, D. F., Robert-Ebadi, H. & Righini, P. M.**
Risque thrombotique veineux -induit par le SARS-CoV-2: prévalence, -recommandations et perspectives. *Rev. MÉDICALE SUISSE* **4** (2020).
111. **Fahmina Tanni, Eleonora Akker, Muhammad M. Zaman, Nilka Figueroa, Biju Tharian, Kenneth H. Hupart**
Eosinopenia and COVID-19. *J. Am. Osteopath. Assoc.* **120**, 504 (2020).
112. **Hu, R., Han, C., Pei, S., Yin, M. & Chen, X.**
Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int. J. Antimicrob. Agents* **56**, 106051 (2020).
113. **Abdelbassat Ketfi, Omar Chabati, Samia Chemali, Mohamed Mahjoub, Merzak Gharnaout, Rama Touahri.**
Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires. *Pan Afr. Med. J.* **35**, (2020).
114. **Ibrahim Alsadhan, Shahad Alruwashid, Maram Alhamad, Sarah Alajmi, Sara Alshehri, Eman Alfadhli**
Diabetic ketoacidosis precipitated by Coronavirus disease 2019 infection: Case series. *Curr. Ther. Res.* **93**, 100609 (2020).
115. **Singh, A. K., Gupta, R., Ghosh, A. & Misra, A.**
Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **14**, 303-310 (2020).

116. **Yafang Li, Lin Yao, Jiawei Li, Lei Chen, Yiyang Song, Zhifang Cai.**
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).
117. **Detection of SARS–CoV–2 in Different Types of Clinical Specimens. 2 (2020).**
118. **Tao Ai, Zhenlu Yang, Hongyan Hou, Chenao Zhan, Chong Chen, Wenzhi Lv**
Correlation of Chest CT and RT–PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID–19) in China: A Report of 1014 Cases. **23**.
119. **Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z. & Song, B.**
Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID–19): a pictorial review. *Eur. Radiol.* **30**, 4381–4389 (2020).
120. **Salehi, S., Abedi, A., Balakrishnan, S. & Gholamrezaezhad, A.**
Coronavirus disease 2019 (COVID–19) imaging reporting and data system (COVID–RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *Eur. Radiol.* **30**, 4930–4942 (2020).
121. **M. Gousseff, E. Botelho–Nevers, A. Conrad, L. Gallay, F. Goehringer, A. Lemaigen.**
Récurrences symptomatiques de COVID–19 confirmées après guérison clinique d'un premier épisode : rechute, réinfection ou rebond inflammatoire ? *Médecine Mal. Infect.* **50**, S96 (2020).
122. **Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A. & Chowell, G.**
Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID–19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* **25**, (2020).
123. **Zhiliang Hu, Ci Song, Chuanjun Xu, Guangfu Jin, Yaling Chen¹, Xin Xu.**
Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID–19 screened among close contacts in Nanjing, China. **6** (2020).
124. **Jean–Christophe Lagier, Matthieu Million, Philippe Gautret, Philippe Colson, Sebastien Cortaredona, Audrey Giraud–Gatineau.**
Outcomes of 3,737 COVID–19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* **36**, 101791 (2020).

125. **Gaëlle Annweiler, Mathieu Corvaisier, Jennifer Gautier, Vincent Dubée, Erick Legrand, Guillaume Sacco.**
Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients* **12**, 3377 (2020).
126. **C. Kaeuffer, C. Le hyaric, T. Fabacher, J. Mootien, Y. Ruch, Y. Zhu.**
Caractéristiques cliniques et facteurs de risque associés aux formes sévères de COVID-19 : analyse prospective multicentrique de 1045 cas. *Médecine Mal. Infect.* **50**, S27 (2020).
127. **Sun, Q., Qiu, H., Huang, M. & Yang, Y.**
Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann. Intensive Care* **10**, 33 (2020).
128. **Lippi, G. & Henry, B. M.**
Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur. J. Intern. Med.* **75**, 107-108 (2020).
129. **Rohin K. Reddy, Walton N. Charles, Alexandros Sklavounos, Atul Dutt, Paul T. Seed, Ankur Khajuria.**
The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* jmv.26389 (2020) doi:10.1002/jmv.26389.
130. **Chuan Qin, Luoqi Zhoun, Ziwei Hu, Shuoqi Zhang, Sheng Yang, Yu Tao.**
Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *SSRN Electron. J.* (2020) doi:10.2139/ssrn.3541136.
131. **Moriyasu Anai, Kimitaka Akaike, Hajime Iwagoe, Takefumi Akasaka, Takushi Higuchi, Aoi Miyazaki.**
Decrease in hemoglobin level predicts increased risk for severe respiratory failure in COVID-19 patients with pneumonia. *Respir. Investig.* S221253452030160X (2020) doi:10.1016/j.resinv.2020.10.009.
132. **Caizheng Yu, Qing Lei, Wenkai Li, Xiong Wang, Wei Liu, Xionglin Fan.**
Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China. *Am. J. Prev. Med.* **59**, 168-175 (2020).
133. **T. Letellier, H. de Carvalho, M. Karakachoff, T. Dejoie, H. Caillon, E. Montassier.**
L'hyponatrémie semble être un facteur prédictif d'évolution défavorable dans l'infection COVID-19. *Néphrologie Thérapeutique* **16**, 294-295 (2020).

134. **Kunhua Li, Jiong Wu, Faqi Wu, Dajing Guo, Linli Chen, Zheng Fang.**
The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia: *Invest. Radiol.* **55**, 327–331 (2020).
135. **Yuan, M., Yin, W., Tao, Z., Tan, W. & Hu, Y.**
Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLOS ONE* **10** (2019).
136. **Juanjuan Zhao, Quan Yuan, Haiyan Wang, Wei Liu, Xuejiao Liao, Yingying Su.**
Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin. Infect. Dis.* ciaa344 (2020) doi:10.1093/cid/ciaa344.
137. **Quan-Xin Long, Bai-Zhong Liu, Hai-Jun Deng, Gui-Cheng Wu, Kun Deng, Yao-Kai Chen.**
Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.* **26**, 845–848 (2020).
138. **Marc Baay, Bruno Lina, Arnaud Fontanet, Arnaud Marchant, Melanie Saville, Philippe Sabot.**
SARS-CoV-2: Virology, epidemiology, immunology and vaccine development. *Biologicals* **66**, 35–40 (2020).
139. **Edward E. Walsh, Robert W. Frenck, Jr., Ann R. Falsey, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman.**
Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N. Engl. J. Med.* NEJMoa2027906 (2020) doi:10.1056/NEJMoa2027906.
140. **Walsh, E. E. & Frenck, R. W.**
Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* **13** (2020).
141. **Mulligan, M. J.**
Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. **13**.
142. **Xia, S.**
Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. **13**.
143. **Shengli Xia, Kai Duan, Yuntao Zhang, Dongyang Zhao, Huajun Zhang, Zhiqiang Xie.**
Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* **324**, 951 (2020).

144. Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G. & Kennedy, R. B.
SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet* **396**, 1595–1606 (2020).
145. Singh, N., Decroly, E., Khatib, A.-M. & Villoutreix, B. O.
Structure-based drug repositioning over the human TMPRSS2 protease domain: search for chemical probes able to repress SARS-CoV-2 Spike protein cleavages. *Eur. J. Pharm. Sci.* **153**, 105495 (2020).
146. Andre´s Pizzorno, Blandine Padey, Thomas Julien, Sophie Trouillet-Assant, Aure´ lien Traversier,
Elisabeth Errazuriz-Cerda.
Characterization and Treatment of SARS-CoV-2 in Nasal and Bronchial Human Airway Epithelia. *Cell Rep. Med.* **1**, 100059 (2020).
147. Aymeric Silvin, Nicolas Chapuis, Garrett Dunsmore, Anne-Gaëlle Goubet, Agathe Dubuisson, Lisa Derosa
Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell* **182**, 1401–1418.e18 (2020).
148. CoVID-19 – Recommandations générales – Prise en charge des malades et des contacts | HPCI. <https://www.hpci.ch/prevention/recommandations/contenu/n-cov-prise-en-charge-dun-patient-suspect-dinfection-%C3%A0>.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،
نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

كوفيد 19 في مستشفى ابن سينا العسكري بمراكش المغرب القواعد الفيروسية والوبائية والسريرية والتطورية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/01/21
من طرف

السيدة هدى المدكوري

المزداة في 19 شتنبر 1994 بمراكش
طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

كوفيد 19- سارس كوف 2 - المغرب- تشخيص- علاج- تطور- تحصين

اللجنة

الرئيس

ن. الطاسي

السيدة

أستاذة مبرزة في الأمراض التعفنية .

المشرف

م. الزياني

السيد

أستاذ مبرز في الطب الباطني.

ي. الكاموني

السيد

أستاذ مبرز في علم البكتيريا والفيروسات.

ح. قاصف

السيد

أستاذ مبرز في الطب الباطني.

الحكام