



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

Année 2022

Thèse N°201

**Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la  
maladie COVID-19 à Marrakech**

---

**THÈSE**

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/07/2022**

**PAR**

**Mr. ANASS EL-M'ZAH**

Né Le 17 Mars 1995 à Souk Sebt

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

---

**MOTS-CLÉS**

Covid 19-Epidemiologie- Clinique-Biologie-Radiologie-Facteurs d'aggravation

---

**JURY**

**Mr. S.ZOUHAIR**

Professeur de Microbiologie-virologie

**PRESIDENT**

**Mme. L.ARSALANE**

Professeure de Microbiologie-virologie

**RAPPORTEUR**

**Mr. H. QACIF**

Professeur de Médecine interne

**JUGE**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)

# *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

**ADMINISTRARATION**

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEURMustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Nouredine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie- réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

#### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio- organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDAENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie

BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie-orthopédie	OUERAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



*DÉDICACES*



*Sois reconnaissant envers les gens qui te rendent heureux. Ils sont les jardiniers qui font fleurir ton âme." Marcel Proust*



*Je dédie cette thèse*

*Pr. YOUSSEF EL KAMOUNI*

*Professeur agrégé en bactériologie-Virologie*

*Hôpital militaire avicenne*

*Si je n'ai malheureusement pas pu mener cette étude jusqu'au bout avec vous, le respect que je vous porte a été le moteur principal pour être à la hauteur de vos attentes.*

*Vous avez bien voulu me confier ce travail riche d'intérêt et me guider à chaque étape de sa réalisation avec patience et disponibilité.*

*Vous m'avez toujours accueilli avec sympathie, sourire et bienveillance, et ceci malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité et votre modestie méritent toute admiration et représentent le modèle que je serais toujours heureux de suivre. Je garderai un excellent souvenir de votre sollicitude et de votre dévouement.*

*Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.*

*Je vous dédie ce travail comme témoignage de ma gratitude, de mon estime et de mon profond respect*

*A mon très cher père : Bouchta Elmzah*

*Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon amour et mon attachement à toi.*

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloqu岸tes sont-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Que Dieu te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal. Je t'aime papa*

À ma très chère maman : Naïma ELHalloumi

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Tu n'as jamais cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur. Je t'aime maman.*

## *À mon frère Nabil Elmzah,*

*Tu es celui qui me fait rappeler de tous les moments joyeux de ma petite et grande enfance, l'exemple du frère qui ne laisse jamais sa famille derrière, et l'exemple de l'humain altruiste qui ne valorise rien face à sa famille. Tu es l'exemple de l'homme de caractère et de valeurs, l'homme qui se bat jour et nuit pour avancer et grimper les échelons. Ta présence à coté de moi m'a toujours été d'une grande importance. Je me rappelle toujours du vide que tu as laissé à ton départ au Sénégal, et de la joie que j'ai eu à ton retour. J'étais encore un nourrisson quand tu m'as porté sur ton dos, j'étais un petit enfant quand on a joué au foot, un adolescent quand on a écouté Cheb Mami et Cheb Khaled ensemble, et un homme quand je t'écris ces mots pour t'exprimer mon énorme gratitude pour tout ce que tu as fait et ce que tu fais jusqu'à ce jour. Je t'aime.*

## *À ma Sœur Sanae ELMZAH,*

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je te souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler. Merci pour votre présence toujours à mes côtés. Je t'aime !*

*À mon frère Soufiane Elmzah,*

*L'affection et l'amour fraternel que tu me porte m'ont toujours soutenu durant mon parcours. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour toi. Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser tes rêves. Je t'aime !*

*À mon très cher ami Ilyas elhrou,*

*Tu étais toujours l'ami présent, corps et âme, depuis notre rencontre à l'âge de 6 ans. On a ris, joué, voyagé, étudié, et rêvé ensemble comme des petits gamins, et nous voilà après 22 ans d'amitié, chacun de nous dans son chemin de vie, mais toujours proche l'un de l'autre.*

*Je te dédie mon travail de thèse, tout d'abord pour l'affection et l'amour que je porte pour toi et également, pour le respect et l'estime que tu as pour la science et le sens de l'analyse.*

*À mon très cher ami Souhaïl Dahni,*

*Tu es l'humain, le sage, et le rêveur. Tu étais l'ami parfait depuis l'adolescence. J'adorai toujours nos conversations longues et pleines de sens. Tu étais mon support émotionnel, et celui qui m'éclairait mon chemin lorsque je me sombrais. Je te dédis mon travail de thèse, pour te remercier pour tout et pour te souhaiter un très grand bon courage dans ta vie professionnelle et personnelle à part égale.*

*À mon très cher ami Saad Elmazouni,*

*Quoique notre rencontre ne date pas de longtemps, nous avons eu une alchimie sans précédent. Tu es le Leader, le politicien, le médecin compétent, l'homme de valeur, et le meilleur ami. Je te souhaite cher ami, un très bon courage dans ta carrière professionnelle, et également dans ta vie personnelle a l'harwi.*

*A mes amis Mouad Chebbaki, Mouloud Chafai, Ayoub Chahid,*

*À tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire, nos disputes, nos bêtises et en témoignage de notre amour et complicité, Je vous Remercie de m'avoir épaulé et soutenu. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de tranquillité. Je vous aime mes frères.*

*À mon très cher neveu Le grand Ilyas,*

*Je me rappelle toujours du moment lorsque, à mon retour de l'école à l'âge de 10 ans, je t'ai trouvé tout beau, tout petit, et innocent, dans ton berceau, et te voilà aujourd'hui grand mais toujours beau et innocent. Je te souhaite un très bon courage mon très cher neveu et je te dédis mon sujet de thèse pour te dire qu'il faudrait rêver grand mais toujours marcher à petit pas.*

*À mes très Chers Neveux Youssef, Sofia et Saad,*

*Les bijoux de la famille Elmzah, je vous souhaite une enfance satisfaite, et surtout pleine de jouets et de chocolats. Sachez mes très chers neveux que je vous serais toujours bienveillant et à l'écoute.*

*A ma drogue forte мойкокаиа,*

*Je me rappelle toujours de notre première conversation au Hall des amphî, lorsque les résultats du premier semestre ont été affichés et tu étais la majorante de la promotion. Et Comme si le destin nous a liés, on était au même groupe des TP, on s'entendait bien, on discutait de tout et de rien, et surtout on riait de tout. Tu étais, avant tout, l'amie et la confidente et celle qui adorait écouter la vintage music de Coldplay avec moi. C'est Toi, qui m'a appris à donner, à s'impliquer et surtout*

*à aimer inconditionnellement sans attendre de retour.  
Ta présence a été dans les moments les plus sombres de  
ma vie, avant d'être aux moments joyeux. Tu étais  
toujours celle qui comprend ce que je veux sans le dire  
et celle qui m'écoute dans un chaos total. Ton amour et  
ta tendresse n'ont jamais eu de limites ni de conditions.  
On a rêvé de tout ensemble, et nous sommes sur le  
chemin de tout réalisé ensemble.*

*il nostro amore sara per sempre l'isola felice dei nostri  
cuori♥♥*



*REMERCIEMENTS*



A NOTRE MAÎTRE et Président de thèse

Monsieur le Professeur ZOUHAIR SAID

Professeur de l'enseignement supérieur en microbiologie-  
virologie

Vice doyen chargé de la pharmacie à la FMPM

Chef de service de microbiologie-virologie

HOPITAL MILITAIRE AVICENNE

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant aimablement la présidence de notre jury de thèse.*

*Homme de grandes valeurs, vous nous avez toujours marqué par vos qualités professionnelles et humaines, ainsi que par votre grande bienveillance et humilité.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre haute considération et de notre profond respect.*

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :

PROFESSEUR LAMIAE ARSALANE

PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR EN

BACTÉRIOLOGIE-VIROLOGIE

HOPITAL MILITAIRE AVCIENNE

*Notre rencontre, quoique imprévue au début, est incontestablement le catalyseur de la bonne réalisation de ce projet.*

*Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ; vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour et vos remarques judicieuses ont permis de le valoriser. Je vous en suis profondément reconnaissant.*

*Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant notre deuxième année d'études médicales.*

*Votre compétence incontestable, votre charisme ainsi que vos qualités humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande admiration.*

*Enfin, merci d'avoir accepté de diriger ce travail avec minutie et bienveillance . Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon profond respect.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

PROFESSEUR HASSAN QACIF

PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR EN

MEDECINE INTERNE

HOPITAL MILITAIRE AVICENNE

*Vous avez accepté très spontanément de juger cette thèse. Je suis très honoré par votre présence.*

*Je profite de ce travail pour vous remercier pour la grande amabilité avec laquelle vous nous avez accueilli lors de notre passage d'externat dans votre service, nous étions marqués par votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté et toutes vos qualités humaines, professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession qui ont toujours suscité ma profonde admiration.*

*Je vous remercie infiniment de l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à ce travail ainsi que de l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez témoigné.*

*Je vous témoigne cher professeur, de mon profond respect.*



*ABBREVIATIONS*



## 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	: Angiotensine Converter enzyme
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 résonance magnétique.
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive.
IFN	: Interferon.
OHD	: Oxygénation à haut débit.
VNI	: Ventilation non invasive.
PaO <sub>2</sub>	: Pression partielle d'oxygène.
FiO <sub>2</sub>	: Fraction inspirée en oxygène.
ATCDs	: Antécédents.
HTA	: Hypertension artérielle.
NFS	: Numération formule sanguine.
HCQ	: Hydroxychloroquine.
AZ	: Azithromycine.
USI	: Unité de soins intensifs.
CRP	: Protein C réactive.
NLR	: Neutrophile Lymphocyte ratio.
PLR	: Platelet Lymphocyte ratio.
RT-PCR	: Reverse Transcription-Polymerase chain reaction
HMA	: Hôpital militaire d'Avicenne.
ROC	: Receiver Operating Characteristic Curve.
CRP	: Protein C réactive.
AUC	: Area under the curve.
TNF	: Tumor Necrosis Factor.
NK	: Natural Killers.

ACE : L'enzyme de conversion de l'angiotensine.

MERS-CoV : Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

DPP4 : Receptor dipeptidyl peptidase 4.

TMPRSS2 : Serine protéase transmembranaire 2.

PRR : Pattern recognition Receptor.

TLRs : Toll-like receptors.

RIG-I : Retinoic acidinducible gene I.

MDA5 : Melanoma diffenciation-associated gene 5.

IRFs : Interfero regulatory factors.

NF-Kb : Nuclear factor-kappa B

ISGs : Interféron stimulateur de gènes.

IL : Interleukin



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>3</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>9</b>
<b>I. Résultats descriptifs</b>	<b>10</b>
1. Profil épidémiologique	10
2. Antécédents et habitudes toxiques	11
3. Le tableau clinique à l'admission	12
4. La durée d'hospitalisation	13
5. Résumé des caractéristiques cliniques	14
6. Données paracliniques	15
7. La prise en charge thérapeutique	24
8. L'évolution	25
<b>DISCUSSION</b>	<b>31</b>
<b>Discussion générale :</b>	<b>32</b>
1. Historique	32
2. La situation épidémiologique mondiale	33
3. La situation épidémiologique au Maroc	34
4. Agent pathogène :	36
5. La maladie Covid-19	56
<b>Discussion des résultats :</b>	<b>98</b>
<b>I. Discussion du profil clinique, biologique et radiologique chez l'ensemble des patients</b>	<b>98</b>
1. Le profil épidémiologique des patients	98
2. Forme clinique à l'admission	101
3. Manifestations biologiques	101
4. Manifestations radiologiques	107
5. Le profil thérapeutique	110
<b>II. Discussion du profil clinique, biologique et radiologique des patients en fonction de leur évolution</b>	<b>114</b>
1. Age et sexe	114

2. Comorbidités et habitudes toxiques	115
3. Manifestations biologiques	121
<b>RECOMMADANTIONS</b>	<b>130</b>
<b>CONCLSUION</b>	<b>132</b>
<b>RESUMES</b>	<b>135</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>141</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>148</b>



# *INTRODUCTION*



## **Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech**

---

La pandémie COVID-19 est la plus grande crise de santé publique à laquelle le monde a été confronté depuis un siècle. En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexpliquées. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus. Initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2, pour Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2, par le comité international de taxonomie des virus. Le 11 mars 2020, l'OMS qualifie la situation de véritable pandémie, dès lors le confinement est adopté presque partout. Le Maroc, dès la découverte du premier cas d'infection par ce virus au mois de Mars 2020, a entamé le processus de préparation pour faire face à toute éventuelle épidémie et a développé son plan national de veille et de riposte au COVID-19.

Le tableau clinique de la maladie nuance entre un stade clinique bénin fait d'une simple présentation clinique asymptomatique, ou d'un syndrome grippal fait de fièvre, d'arthralgies, de céphalées, de toux, d'anosmie et d'agueusie, jusqu'à un stade critique où une atteinte multi systémique aura lieu. La présentation biologique et radiologique est également d'une grande diversité. L'évolution dans certains cas peut être grave et menée au décès.

Dans le but d'améliorer le pronostic de la maladie COVID-19, plusieurs études se sont focalisées sur l'identification des facteurs de risque pourvoyeurs d'une éventuelle évolution défavorable de la maladie.

A cet égard, notre étude de type descriptive et analytique a pour objectifs principaux :

- D'abord, décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, et évolutives de la maladie chez l'ensemble de nos patients.
- Ensuite, identifier les facteurs de risque cliniques, biologiques et évolutives prédictifs d'une forme sévère de la maladie.



---

*MATÉRIELS ET MÉTHODES*



---

## **I. Type, et période de l'étude.**

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique. La période de notre étude s'est étalée sur une durée de 3 mois, allant du 01 septembre 2020 jusqu'au 31 décembre 2020.

## **II. Population de l'étude.**

L'étude a porté sur un total de 285 patients, diagnostiqués au service de microbiologie-virologie et suivis aux différents services de l'hôpital militaire Avicenne hors service de réanimation.

### **1. Les critères d'inclusion :**

- Patients ayant un diagnostic positif de COVID-19 confirmé par RT-PCR (Reverse Transcription polymerase chain reaction) et/ou par une tomodensitométrie (TDM) thoracique compatible avec une infection au SARS-COV-2, et qui ont été hospitalisés dans les différents services de l'Hôpital Militaire Avicenne hors service de réanimation.

### **2. Les critères d'exclusion :**

- L'absence d'infection prouvée au SARS-COV-2.
- Patients admis en milieu de réanimation.
- Dossiers incomplets.

## **III. Recueil des données :**

La collecte des données a été réalisée de manière rétrospective, à partir des dossiers des malades hospitalisés pour infection au SARS-COV-2 à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.(annexe 1)

Les informations recueillies pour chaque patient comprenaient :

### **1. Paramètres anamnestiques :**

- Age.
- Sexe.

- Ville de résidence.
- Les antécédents médicaux, chirurgicaux et toxiques.

## **2. La forme clinique d'admission :**

Selon les recommandations de l'OMS (annexe 2) on a classé les formes cliniques des patients comme présenté ci-dessous :

- Bénigne : symptômes d'infection aigüe des voies respiratoires supérieures (fièvre, fatigue, myalgie, toux, mal de gorge, écoulement nasal, éternuements) ou symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée).
- Modérée : Pneumonie (fièvre fréquente, toux), avec ou sans preuve paraclinique, sans hypoxémie évidente ( $SPO_2 \geq 90\%$ ).
- Sévère : Pneumonie (fièvre, toux), avec ou sans preuve paraclinique, avec hypoxémie évidente ( $SPO_2 \leq 90\%$ ).
- Critique : Syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA), un état de choc, signes d'encéphalopathie, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale ou de dysfonctionnement de la coagulation.

## **3. Biologie :**

A. RT-PCR : Positif/Négatif

B. Hémogramme : Hémoglobine, Leucocytes (Polynucléaires neutrophiles, polynucléaires basophiles, lymphocytes), Plaquettes.

C. Bilan inflammatoire : CRP, LDH, FERRITINE.

D. Ionogramme : natrémie, Kaliémie.

E. Bilan Rénale : Urée, Créatinémie.

F. Glycémie à jeun.

G. Bilan hépatique : ASAT, ALAT.

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

Les analyses biologiques étaient réalisées selon les méthodes habituelles du Laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Le tableau suivant regroupe les valeurs de référence utilisées dans notre étude :

**Tableau I : Valeurs de référence au laboratoire de biologie HMA.**

Bilans biologiques	Valeurs de référence
<b>Hémogramme :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Globule blanc, x10<sup>3</sup></li><li>• Neutrophiles, x10<sup>3</sup></li><li>• Lymphocytes, x10<sup>3</sup></li><li>• Eosinophiles, x10<sup>3</sup></li><li>• Hémoglobine, g/dl</li><li>• Plaquettes, x10</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 3.8-11</li><li>• 1.4-7.7</li><li>• 1-4.8</li><li>• 0.02-0.58</li><li>• 11.5-17.5</li><li>• 3 150-450</li></ul>
<b>Ionogramme sanguin :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Natrémie, mmol/L</li><li>• Kaliémie, mmol/L</li><li>• Glycémie à jeun, mmol/L</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 136-145</li><li>• 3.5-4.6</li><li>• 2.5-7.5</li><li>• 3.90-6.10</li></ul>
<b>Bilan inflammatoire :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• CRP, mg/L</li><li>• Ferritinémie, mg/mL</li><li>• LDH, U/L</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;5</li><li>• &lt;0.5</li><li>• &lt;225</li></ul>
<b>Bilan Rénal :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Urée, mmol/L</li><li>• Créatinine, mmol/L</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 3.5-4.6</li><li>• 2.5-7.5</li></ul>
<b>Bilan hépatique :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• ASAT, U/L</li><li>• ALAT, U/L</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 50-90</li><li>• &lt;50</li></ul>

#### **4. Imagerie :**

##### **4.1 TDM thoracique :**

Le scanner thoracique a une place importante dans le diagnostic initial de la COVID-19, ainsi qu'à l'évaluation de l'atteinte respiratoire. Son utilisation obéit aux règles suivantes selon l'OMS :

- Dans un but diagnostique : Si le patient présente une symptomatologie fortement évocatrice de l'infection au SARS-COV-2 et dont le test RT-PCR initial s'est révélé négatif ou indisponible. Ainsi, la classification CORADS permettra de distinguer les cas fortement suspecté d'avoir une infection COVID-19, des autres cas. (Tableau II)
- Dans un but Evaluatif : Si le patient est testé positivement au SARS-COV-2, mais la symptomatologie qu'il présente est classée de modérée à sévère, afin de déterminer le niveau de lésion et à guider sa prise en charge thérapeutique.

**Tableau II : Classification CORADS**

<b>CO-RADS*</b>		
<b>Level of suspicion COVID-19 infection</b>		
		<b>CT findings</b>
<b>CO-RADS 1</b>	No	normal or non-infectious abnormalities
<b>CO-RADS 2</b>	Low	abnormalities consistent with infections other than COVID-19
<b>CO-RADS 3</b>	Indeterminate	unclear whether COVID-19 is present
<b>CO-RADS 4</b>	High	abnormalities suspicious for COVID-19
<b>CO-RADS 5</b>	Very high	typical COVID-19
<b>CO-RADS 6</b>	PCR +	

5. **Électrocardiogramme** : Normal/Anormal.

6. **Protocole thérapeutique** : Le ministère de la santé marocain a établi un protocole thérapeutique suivi dans l'ensemble des hôpitaux marocains.  
(Annexe 3)

7. **Évolution de la maladie** : classée favorable ou défavorable selon ;

- La clinique : Aggravation ou disparition des symptômes cliniques.
- La paraclinique : Aggravation ou amélioration des paramètres biologiques (NFS,CRP,..), et des paramètres radiologiques (niveau d'atteinte radiologique).
- Transfert en réanimation.
- Décès.

8. **La durée de l'hospitalisation.**

#### **IV. Analyse statistique :**

Le recueil des données a été fait sur tableaux Excel, La saisie et l'analyse statistique ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS statistiques.

Les données saisies ont été divisés en variables quantitatives et en variables qualitatives. Puis, on a fait une analyse descriptive des variables sur le logiciel SPSS. Ensuite, on a fait une analyse multivariable en utilisant la méthode statistique du régression logistique binaire ; La variable dépendante était celle de l'évolution. Le seuil de signification a été fixé à 5% ( $p < 0,05$ ). Les variables ayant été significatives ont été analysées ensuite par la courbe de ROC pour déterminer la sensibilité des dites variables.



---

## *RESULTATS*



## I. Résultats descriptifs :

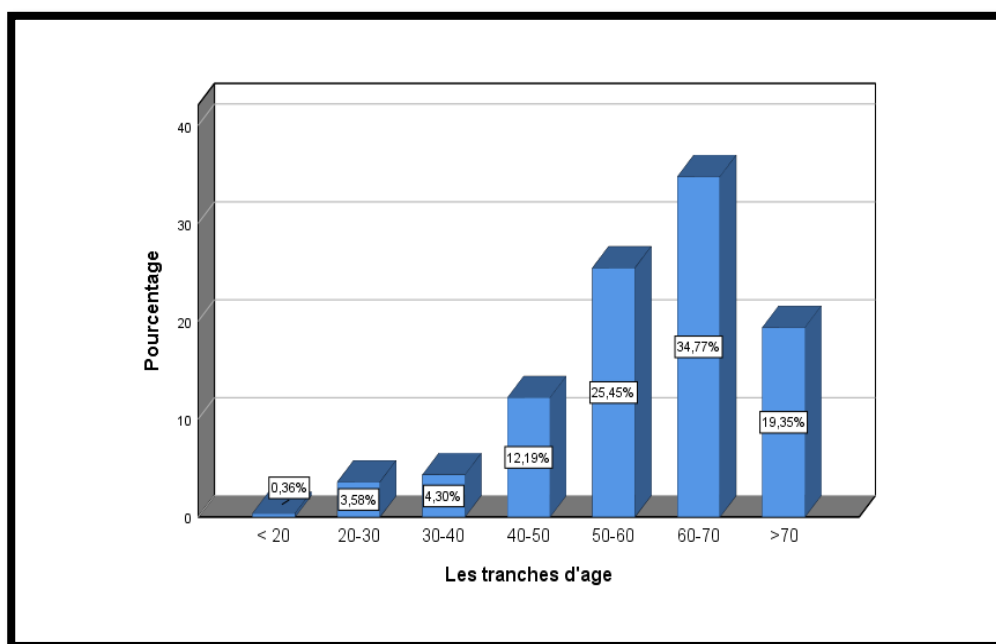
### 1. Profil épidémiologique :

Au total, 285 patients ont été inclus dans notre étude.

#### A. Répartition selon l'âge:

L'âge médian des patients était de 62 ans IQR [17-88].

La tranche d'âge la plus représentée au sein de notre série était celle de 60 à 70ans avec un pourcentage de 34.77%, suivie de la tranche d'âge de 50 à 60 ans avec un pourcentage de 25.45%. La tranche d'âge des patients de plus de 70ans occupait la troisième place avec un pourcentage de 19,35%. Les patients âgés de 40 à 50 ans représentaient 12.19% des cas, ceux âgés de 30 à 40ans représentaient 4.3% et ceux âgés de 20 à 30ans représentaient 3,58%. Enfin, les patients âgés de moins de 20 ans représentaient 0.36% des cas. (Figure 1)



**Figure 1 : Le pourcentage des tranches d'âge dans la population étudiée.**

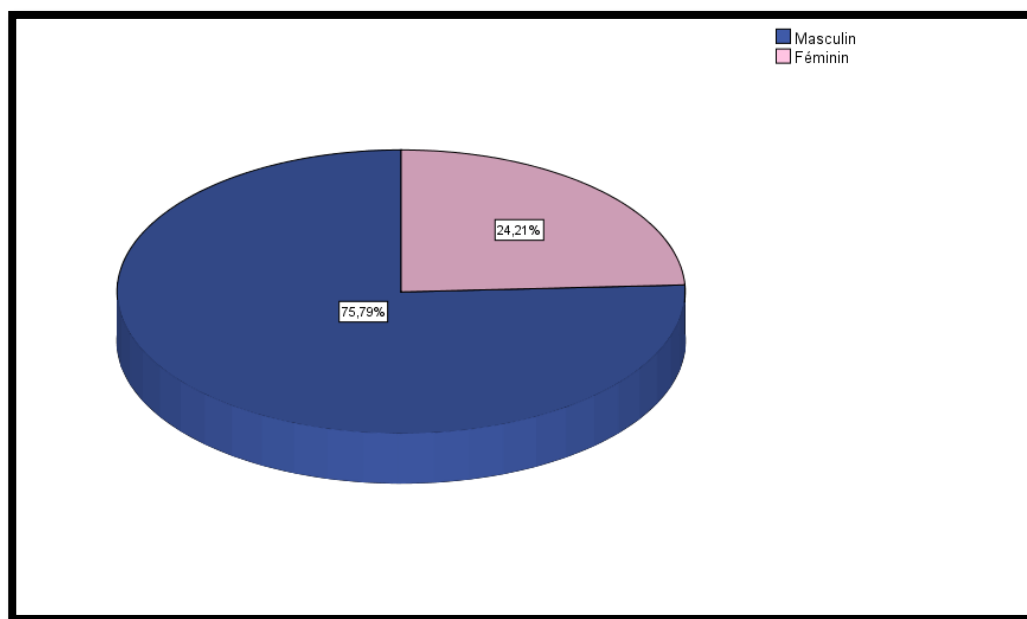
## **B. Répartition selon le sexe:**

L'analyse de nos résultats a montré une prédominance masculine.

Les hommes représentaient 75,8% soit 216/286.

Les femmes représentaient 24,21% soit 70/286.

Le sex-ratio était de 3,13.



**Figure 2 : Répartition selon le sexe**

## **2. Antécédents et habitudes toxiques:**

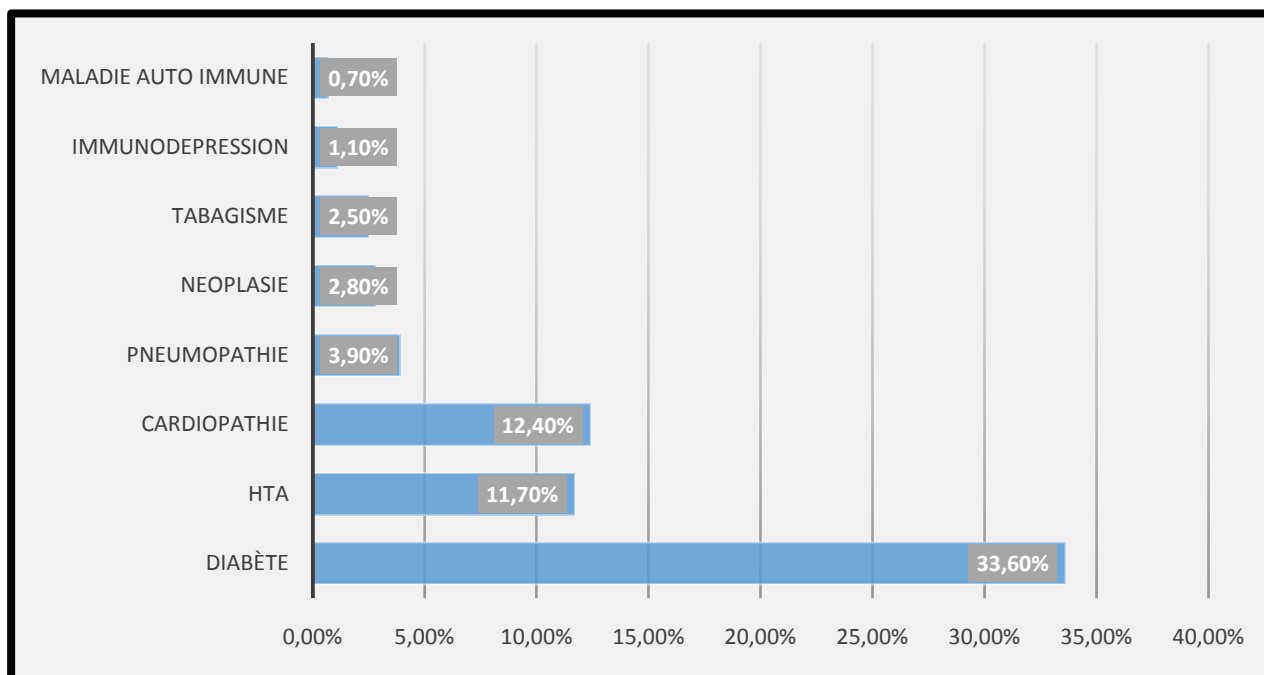
Dans notre série de cas, 214 patients présentaient une comorbidité soit 74,82%. Ils sont répartis comme suit :

- 33,6% des patients étaient diabétiques.
- 12,4% avaient une cardiopathie.
- 11,7% étaient hypertendus
- 4,6% avaient une néphropathie.
- 3,9% avaient une pneumopathie

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

---

- 2,8% avaient une maladie néoplasique
- 2,5% étaient tabagiques.
- 1,1% des patients avaient une immunodépression.
- 0,7% avaient une maladie auto-immune.



**Figure 3 : Répartition des comorbidités**

### **3. Le tableau clinique à l'admission :**

Les patients ont été admis avec des tableaux cliniques de sévérité variable. La forme modérée était la plus fréquente (57,19% soit 163/286), suivie de la forme bénigne (35,79% soit 102/286) puis de la forme sévère (6,32% soit 18/286) et enfin de la forme critique (6,32% soit 18/286).

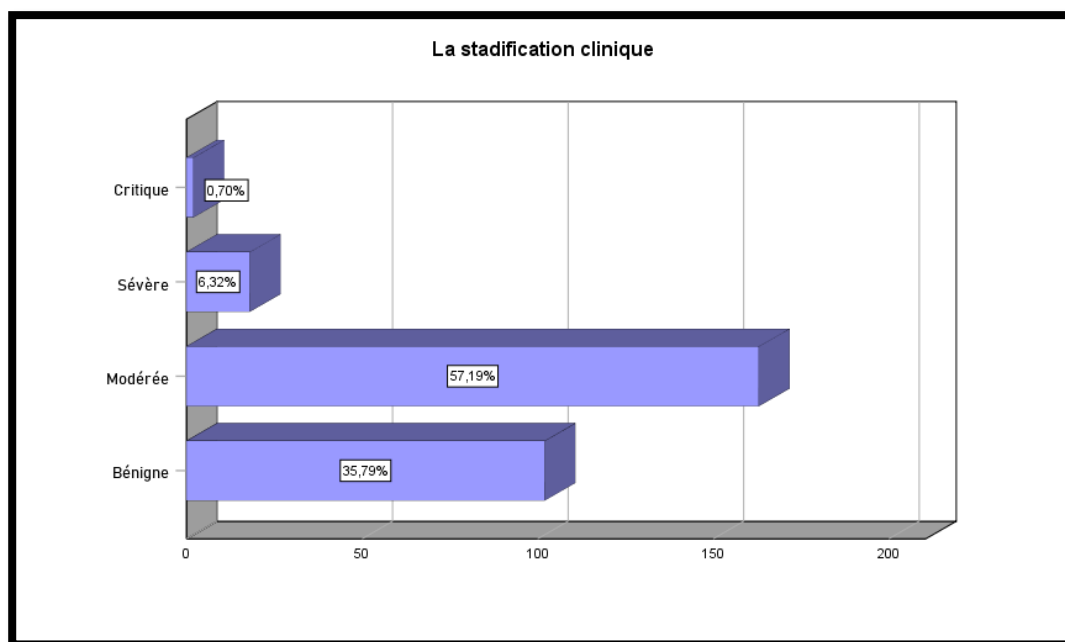


Figure 4 : Répartition des tableaux cliniques lors de l'admission.

#### 4. La durée d'hospitalisation: (Tableau III)

La durée médiane d'hospitalisation était de 7 jours ; avec un intervalle allant de 1 à 22 jours. La durée d'hospitalisation était répartie comme suit :

Tableau III : Répartition de la durée d'hospitalisation.

Durée d'hospitalisation	Nombre de cas	Pourcentage
>10 jours	237	84%
10-20 jours	39	13,8%
>20 jours	6	2,1%

**5. Résumé des caractéristiques cliniques:**

**Tableau IV : Caractéristiques cliniques des patients en série.**

L'étude des patients en série	No (%)
<b>Total des patients</b>	- 286
<b>Tranche d'âge :</b>	
->20 ans	- 0,36%
-20-30 ans	- 3,58%
-30-40 ans	- 4.3%
-40-50 ans	- 12.19%
-50-60 ans	- 25.45%
-60-70 ans	- 34.77%
->70 ans	- 19,35%
<b>Sexe :</b>	
- Masculin	- 216 (75,8%)
- Féminin	- 69 (24,2%)
<b>Comorbidités :</b>	- 48%
- Diabète:	- 95 (33,6%)
- Hypertension artérielle :	- 33 (11,7%)
- Tabagisme :	- 7 (2,5%)
- Pneumopathie:	- 11 (3,9%)
- Cardiopathie :	- 35 (12,4%)
- néphropathie :	- 13 (4,6%)
- Néoplasie :	- 8 (2,8%)
- Immunodépression :	- 3 (1,1%)
- Maladies auto-immunes:	- 2 (0,7%)
<b>Forme clinique à l'admission :</b>	
- Bénigne :	- 88 (30,9%)
- Modérée	- 163 (57,2%)
- Sévère :	- 18 (6,3%)
- Compliquée à critique :	- 2 (0,7%)
<b>Durée d'hospitalisation :</b>	
>10 jours	-237 (84%)
10-20 jours	-39 (13,8%)
<20 jours	-8 (2 ,1%)

## 6. Données paracliniques :

### A. Biologie :

#### a. RT-PCR :

La RT-PCR a été réalisée chez tous les patients dans un but de diagnostic positif de l'infection au SARS-CoV-2. Les résultats se sont révélés comme suit: (Tableau V)

**Tableau V : Répartition des résultats de la RT-PCR.**

Résultat de la RT-PCR	Nombre de patients	Pourcentage
Positif	229	88,4%
Négatif	30	11,5%

#### b. Hémogramme :

##### ➤ Taux de l'hémoglobine :

- Le taux d'hémoglobine a été retrouvé chez 274 patients.
- La médiane de la valeur d'hémoglobine était de 13,5.
- Le taux minimal de la valeur d'hémoglobine était de 8, alors que le taux maximal était de 20. (Figure 5)
- 23 patients présentaient une anémie, soit un pourcentage de 8,3%. Alors que la polyglobulie a été observée chez 7 patients, soit un pourcentage de 2,3%. (Figure 6)

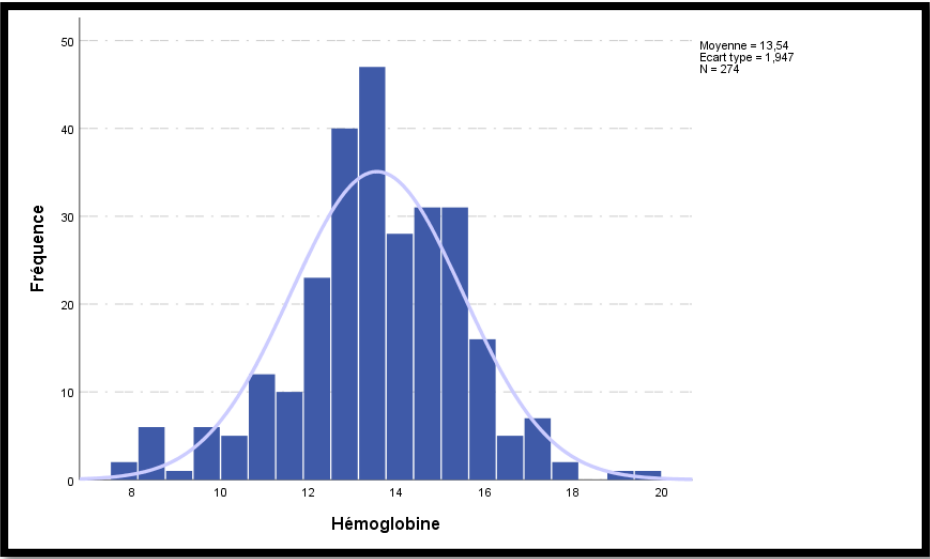


Figure 5 : Répartition des taux de l'hémoglobine.

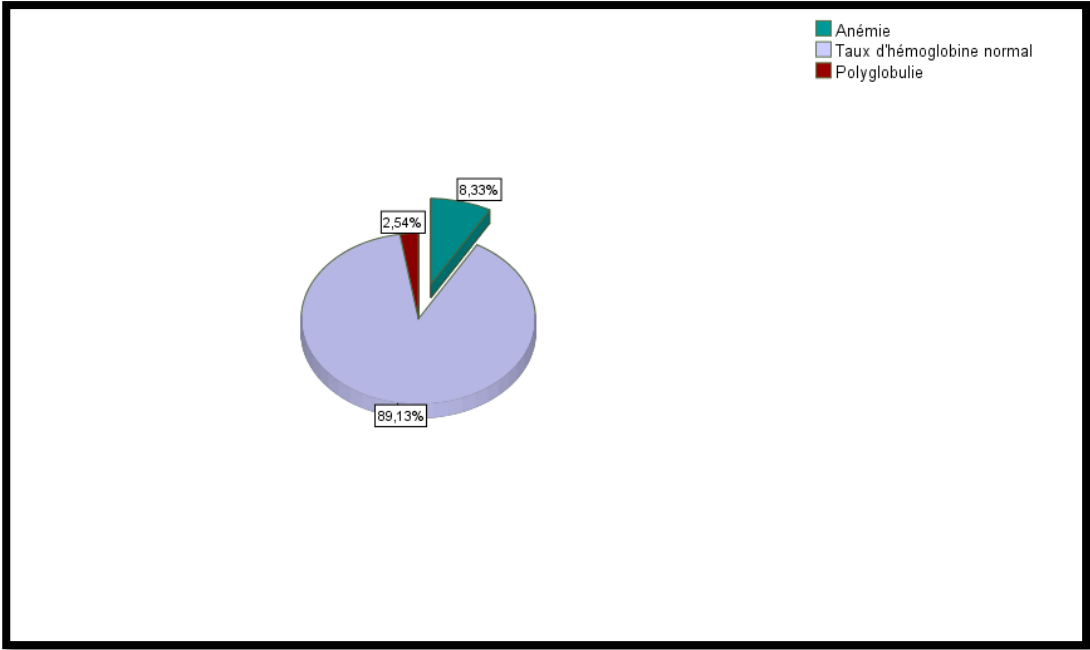


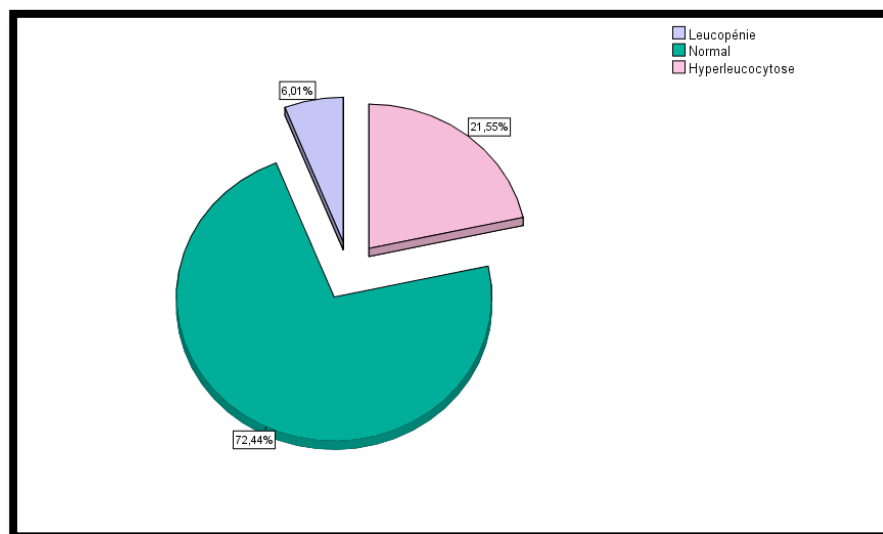
Figure 6 : Répartition des anomalies de l'hémoglobine.

➤ **Taux de plaquettes :**

- La médiane du taux de plaquettes était de 226 500.
- La valeur minimale était de 43 000.
- La valeur maximale était de 997000.
- Dans notre étude :
- ✓ 49 patients avaient une thrombopénie, soit un pourcentage de 17,6%.
- ✓ 13 patients avaient une thrombocytose, soit 4,7%
- ✓ 217 patients avaient un taux normal de plaquettes, soit 77,8%.

➤ **Taux de leucocytes :**

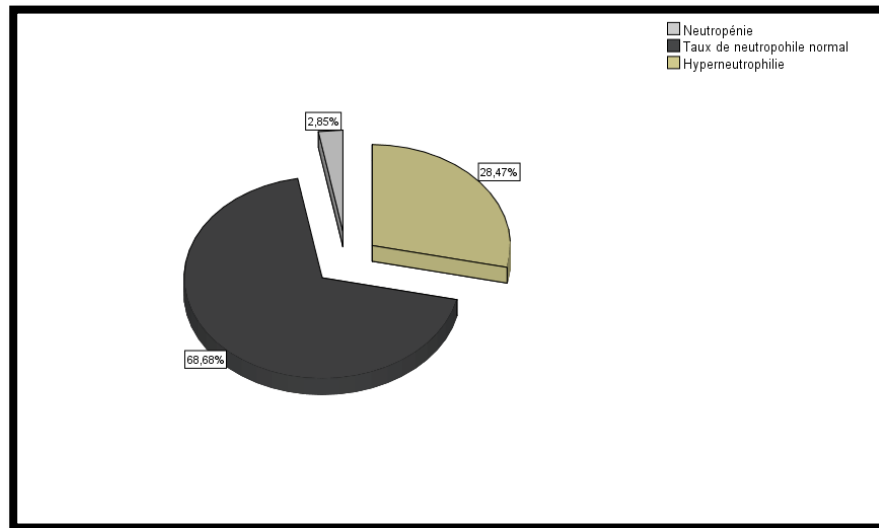
- La médiane du taux de leucocytes était de 7 595, avec un intervalle de 1 560 à 132 000.
- ✓ Un taux normal de leucocytes était présent chez 205 patients, soit 72,4% des cas.
- ✓ Une leucopénie était présente chez 17 patients, soit 6% des cas.
- ✓ Une Hyperleucocytose était présente chez 61 des cas soit 21,6% des cas.



**Figure 7 : Répartition du taux de leucocytes.**

➤ **Taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) :**

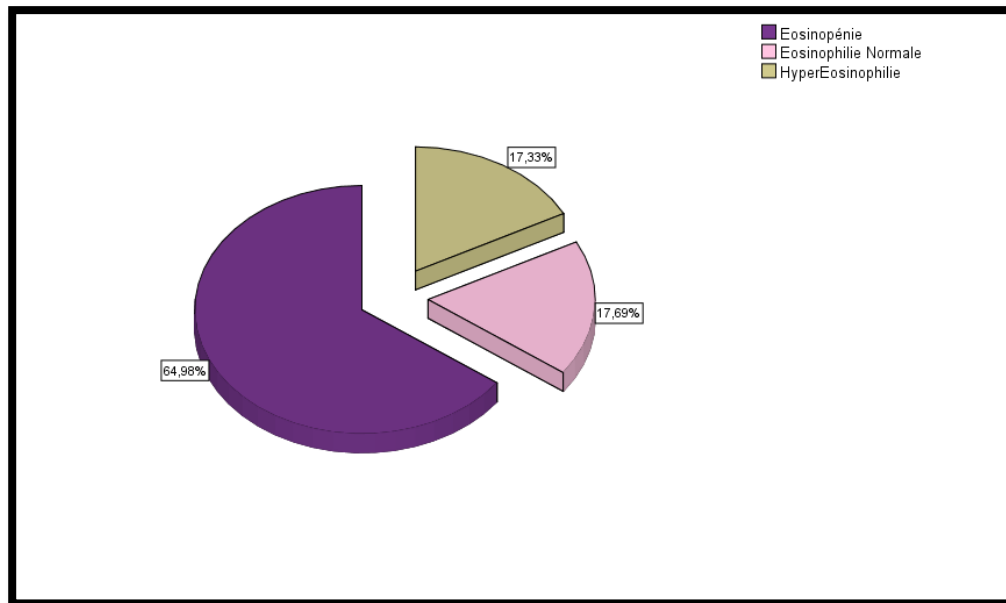
- ✓ 193 patients avaient un taux de PNN normal, soit 68,7% des cas.
- ✓ 8 patients présentaient une neutropénie soit 2,8%.
- ✓ 80 patients présentaient une neutrophilie soit 28,5%.
- ✓ La médiane du taux de PNN était de 5 565, avec un intervalle de 1100 à 26 160.



**Figure 8 : Répartition du taux de neutrophile.**

**Taux des polynucléaires éosinophiles (PNE) :**

- ◆ La médiane du taux des PNE était de 10.
- ✓ 180 patients présentaient une éosinopénie, soit un pourcentage de 65%.
- ✓ 48 patients présentaient une éosinophilie, soit un pourcentage de 17,3%
- ✓ 49 patients avaient un taux d'éosinophiles normal.



**Figure 9 : Répartition du taux des éosinophiles.**

➤ **Taux de lymphocytes :**

- La médiane du taux de lymphocytes dans notre série était de 1210,00.
  - ✓ Un taux normal de lymphocytes chez 165 patients, soit un pourcentage de 60,7%.
  - ✓ Une lymphopénie a été présente chez 107 patients, soit un pourcentage de 39,3%.

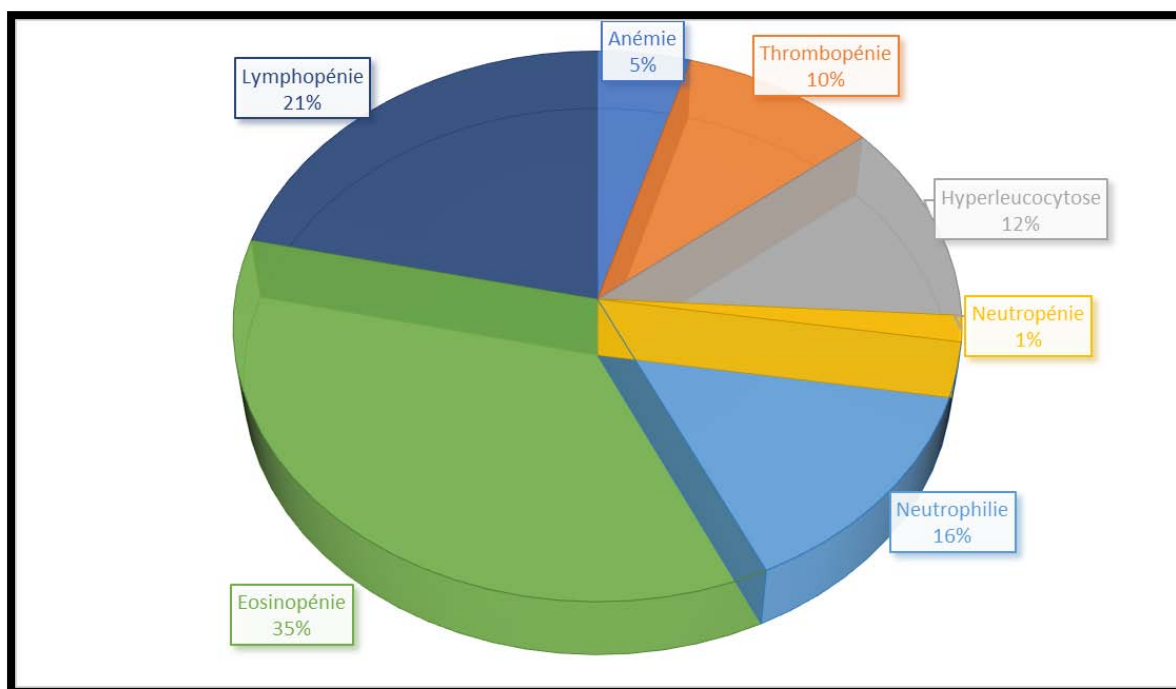


Figure 10 : Répartition des anomalies de l'hémogramme.

Tableau VI : Les anomalies de l'hémogramme.

Anomalies de l'hémogramme	(%)	Total
Anémie	8,3	274
Thrombopénie	17,6	279
Hyperleucocytose	21,6	283
Neutropénie	2,8	281
Neutrophilie	28,5	281
Éosinopénie	65	277
Lymphopénie	39,3	272

**c. Bilan de l'inflammation :**

➤ **La CRP :**

- Elle s'est révélée normale chez 29 patients, soit un pourcentage de 10,4%. Elle était augmentée chez 250 patients, soit 89,6% de notre série.
- La médiane de la CRP était de 70,2 avec un intervalle IQR [0,429].

➤ **La ferritine :**

- Elle a été retrouvée chez 85 patients, avec un taux normal chez 38 patients soit 44,7%.
- Une hypoferritinémie était présente chez 4 patients, avec un pourcentage de 4,7%.
- Une hyperferritinémie s'est révélée chez 43 patients, soit un pourcentage de 50,6%.
- La médiane du taux de ferritine était de 417, avec un taux minimal de 11 et un maximal de 2000.

➤ **LDH :**

- Il a été retrouvé chez 193 patients.
- ◆ Le taux de LDH était augmenté chez 174 patients soit un pourcentage de 90,2%.
- ◆ Il était normal chez 19 patients, soit 9,8%.
- ◆ La médiane était de 354 avec un intervalle de IQR [157,1839].

**Tableau VII : Résumé des résultats du bilan de l'inflammation.**

<b>Paramètres</b>	<b>Médiane</b>	<b>Interprétations</b>
CRP	70,2	-Normale : 10,4% -Augmentée : 89,6%
Ferritine	417	-Normale : 44,7% -Diminuée : 4,7% -Élevée : 50,6%
LDH	354	-Normale : 9,8% -Augmentée : 90,2%

**d. Ionogramme sanguin :**

- Le taux de la natrémie était normal chez 119 patients (45,2%), 52,9% avaient une hyponatrémie et 1,9% avaient une hypernatrémie.
- Le taux de la kaliémie était normal chez 62,7 % des patients. Une hypokaliémie a été observée chez 16,3 % des patients et 20,9% des patients avaient une hyperkaliémie.
- La glycémie à jeun a été retrouvée chez 19 patients, elle était normale chez 3 patients (15,8%), on notait 15 cas d'hyperglycémie (78,9%), et une hypoglycémie était présente dans un seul cas.

**Tableau VIII : Résumé de l'ionogramme sanguin.**

<b>Paramètres</b>	<b>Médiane</b>	<b>Interprétations</b>
Sodium	135	-Normale : 45,2% -Diminuée : 52,9% -Élevée : 1,9%
Potassium	4	-Normale : 62,7% -Diminuée : 16,3% -Élevée : 20,9%
Glycémie à jeun	1,49	-Normale : 15,8% -Diminuée : 5,3% -Élevée : 78,9%

**e. Bilan hépatique :**

- L'analyse du taux des enzymes hépatiques (ASAT/ALAT) a objectivé les résultats ci-dessous :

**Tableau IX : bilan hépatique.**

<b>Analyse</b>	<b>ASAT</b>	<b>ALAT</b>
Résultats	Normal : 78,7%	Normal : 93,1%
	Augmenté : 21,3%	Augmenté : 6,9%

**f. Bilan rénale :**

- Le taux de l'urée a été retrouvé chez 277 patients, il s'est révélé augmenté chez 12 patients (4,3%), et normal chez 265 patients (95,7%).
- Le taux de la créatinémie a été retrouvé chez 259 patients, il était augmenté chez 111 patients (42,9%), diminué chez 6 patients (2,3%), et normal chez 142 patients (54,8%).

**Tableau X : Résumé du bilan rénal.**

Analyse	Urée	Créatinémie
Résultats	Normal : 95,7%	Normal : 54,8%
	Augmenté : 4,3%	Augmenté : 42,9%

**g. Rapport Neutrophiles/Lymphocytes (NLR):**

- Le calcul du taux NLR a été effectué chez 270 patients.  
La médiane NLR était de 4,82, la moyenne était de 7,41 ; avec un taux minimal de 1 et maximal de 93.

**h. Dérivé Neutrophiles/Lymphocytes (dNLR) :**

- Le dérivé NLR a été calculé chez 271 patients, avec une médiane de 3,15, une moyenne de 4,53, un minimum de -1, et un maximum de 120,43.

**i. Le rapport Plaquettes/Lymphocytes (PLR) :**

- Le calcul du taux PLR a été effectué chez ().
- La médiane PLR était de (), la moyenne était de ; avec un intervalle IQR().

**B. Électrocardiogramme (ECG) :**

- L'ECG a été réalisé dans un but pré-thérapeutique chez 263 patients, il s'est révélé normal chez 251 patients (95,4%) et anormal chez 12 patients (4,6%).

**C. Scanner Thoracique :**

- Le scanner thoracique a été réalisé chez 214 patients.
- 205 patients (95,8%) avaient un score CORADS 5.

- 6 patients (2,8%) avaient un CORADS 4.
- 1 patient (0,5%) avait un CORADS 3.
- 1 patient (0,5%) présentait une surinfection.
- 3 patients (1,4%) présentaient une embolie pulmonaire proximale.
- 1 patient (0,5%) présentait une embolie pulmonaire distale.
- 1 patient (0,5%) présentait une pleurésie.
- 1 patient (0,5%) présentait une tumeur avec envahissement bronchique.

## **7. La prise en charge thérapeutique :**

### **a. Les antipaludéens de synthèse :**

- L'hydroxychloroquine a été administrée chez 232 patients (82%).
- 12 patients présentaient des contre-indications au niveau de l'ECG (QT allongé, QT limite et trouble de rythme).
- Aucun patient n'a reçu de la chloroquine.

### **b. L'antibiothérapie :**

- L'azithromycine a été administrée chez 269 patients (95,1%).
- D'autres molécules comme l'amoxicilline-acide clavulanique, lévofloxacine, Ciprofloxacine, et la ceftriaxone ont été administrés à 227 patients (80,5%).

### **c. Oxygénothérapie :**

L'oxygénothérapie a été indiquée chez 58,4% des patients.

### **d. Traitement anticoagulant :**

- un traitement anticoagulant a été administré chez 230 patients (81,6%).

### **e. Traitement antiagrégant :**

- le traitement antiagrégant a été administré chez 14 patients (4,9%).

### **f. Corticothérapie :**

- une corticothérapie a été administrée chez 223 patients (79,1%).

### **g. Vitaminothérapie :**

- Une vitaminothérapie a été prescrite chez 281 patients.

**Tableau X : Résumé du traitement administré chez les patients de l'étude.**

Traitement	Nombre de patients
Hydroxychloroquine	232 (82%)
Azithromycine	269 (95,1)
Antibiothérapie	227 (80,5%)
Traitement anti-coagulant	230 (81,6%)
Traitement anti-agrégant	14 (4,9%)
Corticothérapie	223 (79,1%)
Oxygénothérapie	163 (58,4%)
Vitaminothérapie	281 (99,3%)

## **8. L'évolution :**

La surveillance de l'évolution des patients a permis de les scinder en deux groupes :

→ Groupe de patients ayant évolué favorablement (85,66%).

→ Groupe de patients ayant évolué défavorablement (transfert en réanimation ou décès) (14,33%).

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et paracliniques des deux groupes sont présentées dans le tableau suivant :

**Tableau XII : Résumé des caractéristiques épidémiologique, clinique, et radiologique selon l'évolution des patients :**

<b>Evolution favorable</b>	<b>No (%)</b>	<b>Evolution défavorable</b>	<b>No (%)</b>
Nombre de patients	- 245 (85,66%)	Nombre de patients	- 41 (14,33)
<b>Profil épidémiologique</b>		<b>Profil épidémiologique</b>	
- Age (Médiane) :	- 62	- Age (Médiane) :	- 61
- Sexe :		- Sexe :	
- Masculin	- 187 (76,6%)	- Masculin	- 29(70,7%)
- Féminin	- 57(23,4%)	- Féminin	- 12(29,3%)
- <b>Comorbidités et habitudes toxiques:</b>		- <b>Comorbidités et habitudes toxiques:</b>	
- Diabète :	- 78 (32,2%)	- Diabète :	- 17(41,5%)
- HTA :	- 24 (9,9%)	- HTA :	- 9(22%)
- Tabagisme :	-	- Tabagisme :	- 3 (7,3%)
- Pneumopathie :	- 10(4,1%)	- Pneumopathie :	- 1(2,4%)
- Cardiopathie:	- 29(12%)	- Cardiopathie:	- 6(14,6%)
- Néphropathie:	- 8(3,3%)	- Néphropathie :	- 5(12,2%)
- Néoplasie :	- 6(2,5%)	- Néoplasie :	- 2(4,9%)
- Immunodépression :	- 1(0,4%)	- Immunodépression :	- 2(4,9%)
- Maladies auto-immunes :	- 2(0,8%)	- Maladies auto-immunes :	- 0
<b>Forme clinique :</b>		<b>Forme clinique :</b>	
- Bénigne :	-93(38,1%)	- Bénigne :	- 9(22%)
- Modérée :	-135(55,3%)	- Modérée :	-28(68,3%)
- Sévère :	-14(5,7%)	- Sévère :	-4(9,8%)
- Critique :	-2(0,8%)	- Critique :	-0
PCR :		PCR :	
- Positive :	- 193(87,7%)	- Positive :	- 36 (92,3%)
- Négative :	- 27(12,3%)	- Négative :	- 3 7,7%)
<b>Données Paracliniques :</b>		<b>Données Paracliniques :</b>	
(Médiane) :		(Médiane) :	
- Hémoglobine :	- 13,60	- Hémoglobine :	- 13,3
- Plaquettes :	-227 000	- Plaquettes :	- 215 000
- Leucocytes :	- 7320	- Leucocytes :	- 10750
- Neutrophiles :	- 5130	- Neutrophiles	- 9050
- Eosinophiles :	- 10	- Eosinophiles :	- 10
- Lymphocytes :	- 1260	- Lymphocytes :	- 850
- CRP :	- 56,51	- CRP :	-151
- LDH :	-349	- LDH :	- 418
- Ferritine :	-397	- Ferritine :	- 446
- Sodium :	-135	- Ferritine :	- 446

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

- Potassium	-4	- Sodium :	- 132
- Urée :	-0,3	- Potassium :	- 4,10
- Créatinémie :	-9,27	- Urée :	-0,40
- GAJ:	-1,4	- Créatinémie :	-11,07
- ASAT:	-27	- GAJ:	-1,86
- ALAT:	-22	- ASAT:	-36
- NLR:	-4,31	- ALAT:	-27
- PLR:	- 187	- NLR:	-10,67
		- PLR:	- 244,58
-Durée d'Hospitalisation (Médiane) :	-7	-Durée d'Hospitalisation (Médiane) :	-7

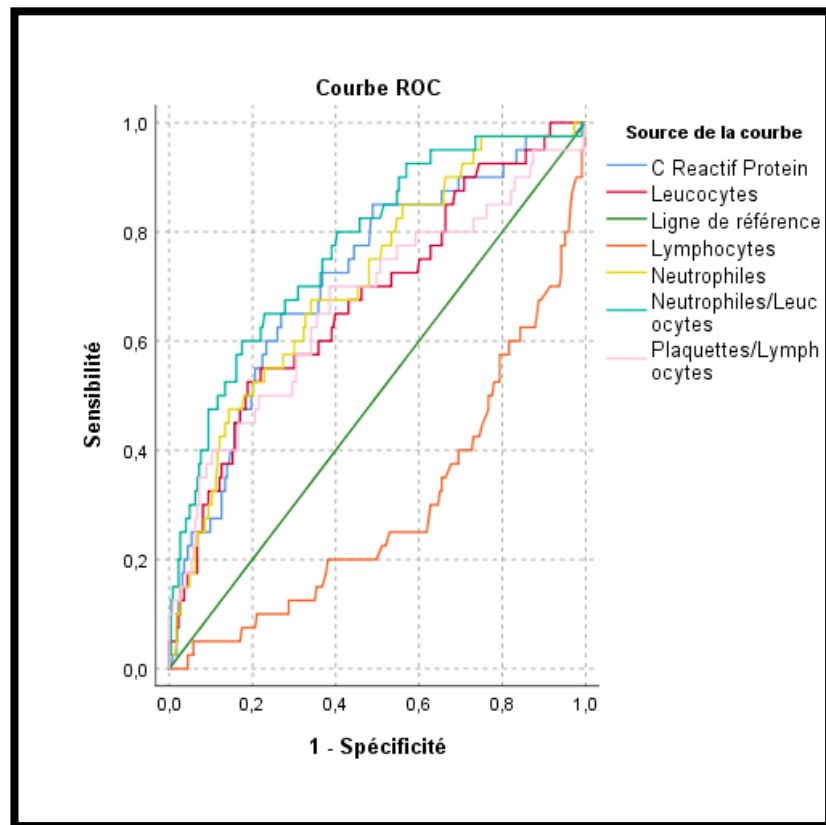
### Résultats analytiques :

- Les résultats analytiques de notre étude ont été obtenus à l'aide du logiciel SPSS, Nous avons utilisé la méthode d'analyse de régression logistique binaire, pour obtenir le pourcentage significatif p (p), l'Odds ratio (OR) et l'Intervalle de confiance (IC). La variable dépendante était l'évolution. Les variables indépendantes sont celles dont la variation statistique était significative ( $p \leq 0,05$ ). Les résultats de notre étude sont illustrés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau XIII : Analyse multivariée des résultats.**

	Analyse multivariée		
	OR	IC	P
Age	1,007	-	0,400
Sexe :	-	-	-
M			
F	-	-	-
Comorbidités :			
-Diabète :	0,000	-	0,737
-HTA :	1,656	-	0,526
-Cardiopathie :	0,000	-	0,345
-Pneumopathie :	5,208	-	0,580
-Néphropathie :	0,000	-	0,328
-Tabagisme :	1,381	-	0,065
-Néoplasie :	0,000	-	0,580
Non	-	-	-
Leucocytes	1,006	[0,773 - 1,293]	<b>0,037</b>
Neutrophiles	1,000	[0,000-1,334]	<b>0,011</b>
Eosinophiles		-	
Lymphocytes	0,976	[0,000 - 2,561]	<b>0,005</b>
Plaquettes	1,000	[0,773-1,293]	0,248
CRP	1,097	[0,000 - 1,832]	<b>0,060</b>
LDH	1,048	[0,000-2,380]	0,835
Ferritine	0,914	[0,000-1,160]	0,508
Créatinine	0,609	[0,000-1,961]	0,631
Urée	0,000	-	0,864
Sodium	0,000	-	0,113
Potassium	10000112,992	-	0,316
ASAT	1,274	[0,000-2,987]	0,316
ALAT	0,735	-	0,316
NLR	0,006	-	<b>0,000</b>
PLR	1,299	-	<b>0,000</b>
Durée d'hospitalisation	8,364	-	<b>0,003</b>

- Nous avons analysé également, via la courbe ROC et la détermination de l'AUC, la sensibilité et la spécificité des variables de notre étude à prédire une évolution défavorable. Les résultats de cette analyse sont illustrés dans la figure (11) et la figure (12)



**Figure 11 : Courbe ROC**

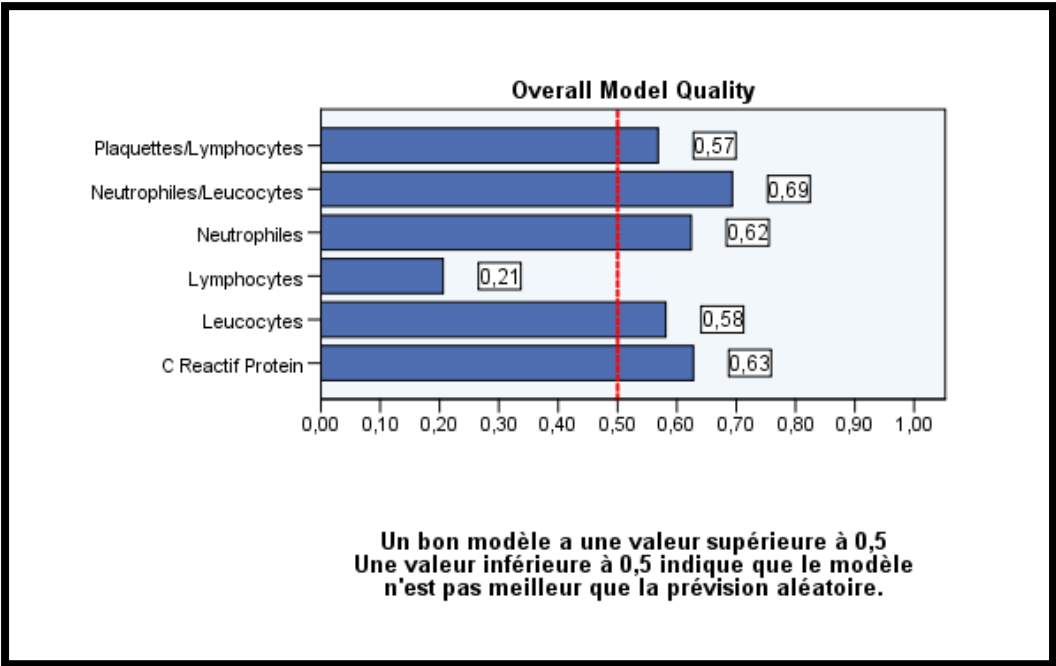


Figure 12 : AUC des différentes variables.



## *DISCUSSION*



## **Discussion générale :**

### **1. Historique**

L'histoire des coronavirus commence par le premier signalement d'un nouveau type de maladie des voies respiratoires supérieures chez les poulets dans le Dakota du Nord, aux États-Unis, en 1931. L'agent causal a été identifié comme un virus en 1933.

En 1936, la maladie et le virus étaient reconnus comme uniques d'une autre maladie virale. Ils sont devenus connus sous le nom de virus de la bronchite infectieuse (IBV), mais ont ensuite été officiellement renommés coronavirus aviaire. [1]

Les coronavirus existent probablement depuis au moins des centaines de millions d'années, mais du point de vue de l'épidémiologie et de l'histoire médicale et en tant que zoonose c'est au XXI<sup>e</sup> siècle qu'ils ont pris de l'importance.

#### **1.1. SARS-CoV :**

Entre novembre 2002 et juillet 2003, un agent infectieux a causé une épidémie de pneumonie atypique dans la province de Guangdong, Sud de la Chine. Se caractérisant généralement par une fièvre élevée et des symptômes respiratoires légers, mais évoluant rapidement vers une pneumonie en quelques jours.

L'agent a été identifié et nommé SARS-CoV responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) ayant infecté 8437 individus et causer 813 décès dans le monde représentant ainsi la première pandémie bien documentée de ce siècle. [1]

#### **1.2. MERS-CoV :**

Il a été identifié pour la première fois chez un patient du Royaume d'Arabie saoudite en juin 2012 qui a été admis à l'hôpital pour une pneumonie compliquée d'une insuffisance rénale aiguë. Le virus a ensuite été isolé dans les expectorations du patient. Par la suite, tous les cas de

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

MERS-CoV ont été établis dans la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord, en Europe, en Asie de l'Est et aux États-Unis. Avec de nombreux cas consécutifs et groupes d'infections ayant été signalés depuis septembre 2012. [1]

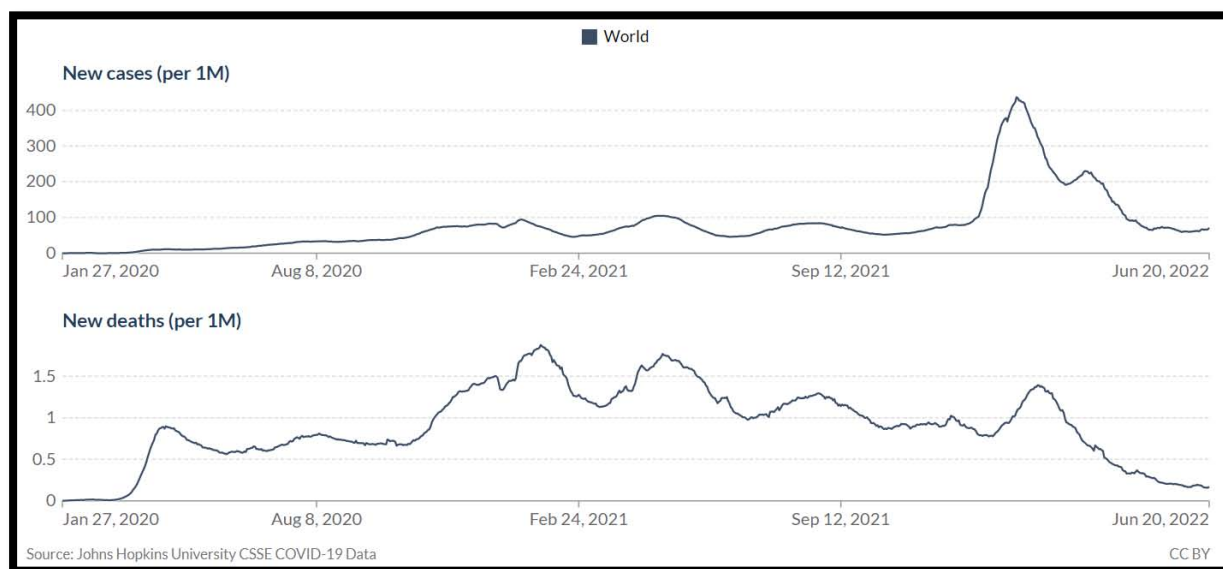
### **1.3. SARS-CoV-2 :**

Celui de la maladie à coronavirus (Covid-19) apparue en Chine en 2019 et responsable de la pandémie COVID-19 actuelle qui est le sujet de notre thèse.

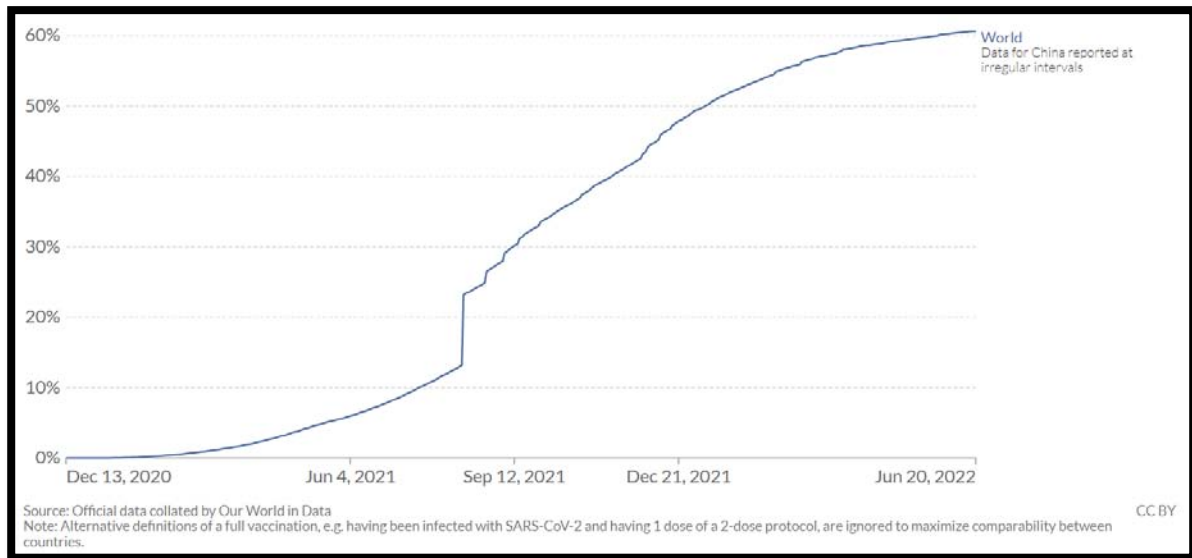
## **2. La situation épidémiologique mondiale :**

La maladie Covid-19, propagée à tous les continents, constitue un réel danger pour la santé publique et la sécurité internationale. De ce fait, elle est placée au sommet des préoccupations des pouvoirs publics.

A la date du 26/06/2022, l'infection au SARS-CoV-2 a touché 543 602 146 personnes à travers le monde et a engendré 6 329 064 décès. Le nombre de personnes complètement vaccinés est de 4 788 388 361 soit 61,6% de la population mondiale.



**Figure 13: L'évolution des cas COVID-19 confirmés et des décès dans le monde [2]**



**Figure 14: L'évolution des personnes totalement vaccinées dans le monde [3]**

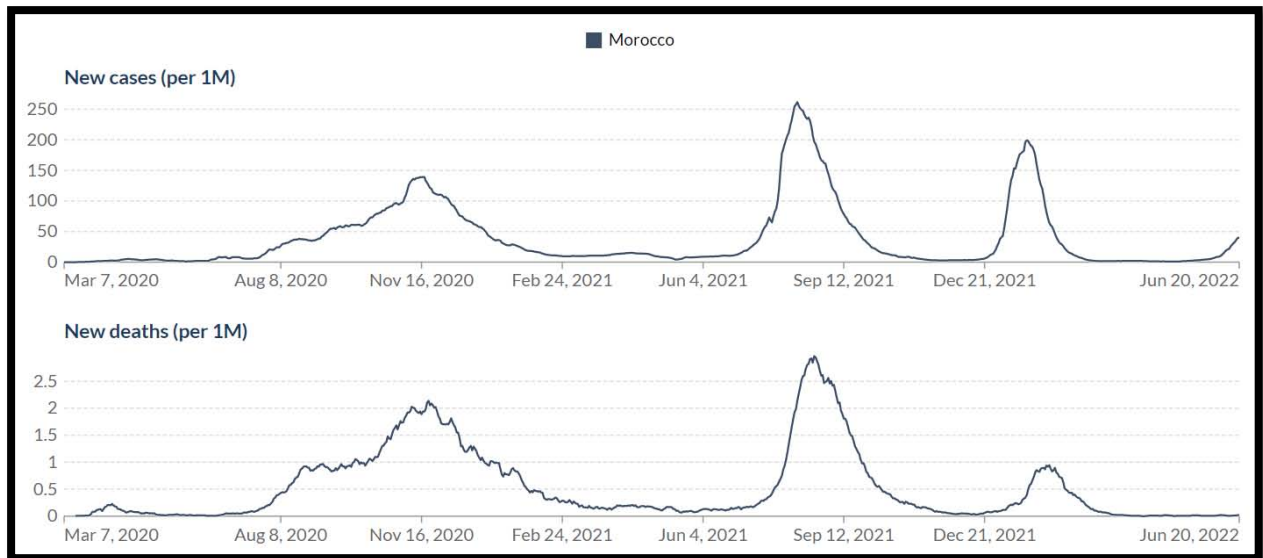
### **3. La situation épidémiologique au Maroc :**

A la date du 26/06/2022, on dénombre 1 204 578 cas de contaminations et 16 101 décès liés au SARS-CoV-2 recensés depuis le début de la pandémie.

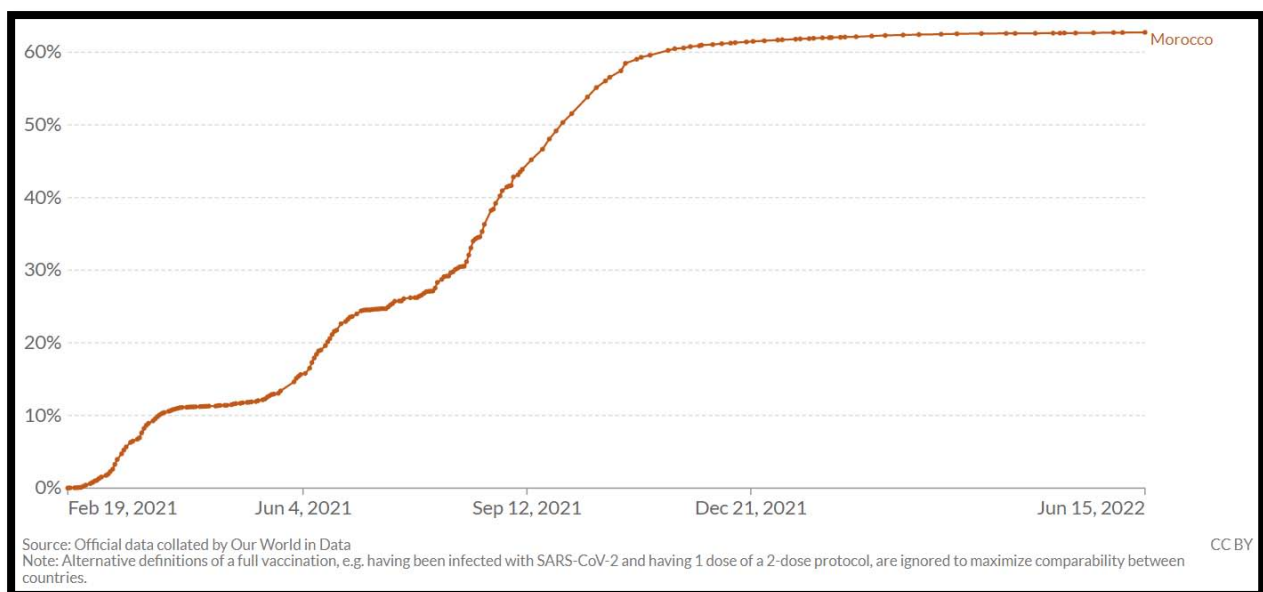
Dans notre pays, la campagne de la vaccination anti-COVID a commencé le 28/01/2021.

A la date du 26/06/2022, 23 429 942 personnes ont été complètement vaccinées soit 65,3% de la population.

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech



**Figure 15: L'évolution des cas COVID-19 confirmés et des décès au Maroc [4]**



**Figure 16 : L'évolution des personnes totalement vaccinés dans le monde [5]**

#### **4. Agent pathogène :**

##### **4.1. Taxonomie et classification :**

Les coronavirus sont des virus à enveloppe sphérique, mesurant environ 80 à 220 nm de diamètre, composés d'un génome à ARN, monocaténaire, à sens positif mesurant environ 26 à 32 kb. [6]

La famille des Coronaviridae est classée dans le domaine des Riboviria, qui comprend tous les virus et viroïdes à ARN.

Les coronavirus sont l'un des plus grands groupes appartenant à l'ordre nidovirale, sous ordre des Cornidovirineae et famille des Coronaviridae.

Les Coronaviridae sont classés en deux sous familles, Letovirinae et Orthocoronavirinae.

Letovirinae comprend le genre Alphaletovirus.

Les Orthocoronavirinae sont classés en fonction de leurs relations phylogéniques de leur structure génomique en quatre genres : Alphacoronavirus ( $\alpha$ CoV), Betacoronavirus ( $\beta$ CoV), Gammacoronavirus ( $\gamma$ CoV) et Deltacoronavirus ( $\delta$ CoV) qui contiennent respectivement 17, 12, 2 et 7 espèces uniques (ICTV 2018). Les alphacoronavirus et les betacoronavirus n'infectent que les mammifères. Les gammacoronavirus et les deltacoronavirus infectent principalement les oiseaux. [7,8]

Tableau XIV : Classification et taxonomie, génome et taille des coronavirus humains (HCoV). [9]


Coronavirus humains (HCoV)	
Ordre : Nidovirales	
Famille : Coronaviridae	
Sous-famille : Coronavirinae	
Genres :	
• Alphacoronavirus : HCoV-229E et HCoV-NL63	
• Betacoronavirus :	
Clade A: HCoV-OC43 et HCoV-HKU1	
Clade B: SARS-CoV	
Clade C: MERS-CoV	
Génome : ARN monocaténaire linéaire de polarité positive ; 27 à 32 kb	Taille : 80 à 200 nm

Tableau XV : Classification des coronavirus selon le comité international de taxonomie des virus (ICTV). [10]

Family	Subfamily	Genus	Subgenus	Species	Abbreviations	Accession Numbers	Reservoir Host	Zoonotic [39]
Coronaviridae	Orthocoronavirinae	Alphacoronavirus	<i>Milecovirus</i>	<i>Microhyala letovirus 1</i>				No
			<i>Colacovirus</i>	<i>Bat coronavirus CDPHE15</i>	BtCoV-CDPHE15	NC_022103.1	Bats	No
				<i>Bat coronavirus HKU10</i>	BtCoV-HKU10	NC_018871.1	Bats	No
			<i>Decacovirus</i>	<i>Rhinolophus ferrumequinum alphacoronavirus HuB-2013</i>	BtRfCoV-HuB13	KJ473807.1	Bats	No
			<i>Duvinacovirus</i>	<b>Human coronavirus 229E</b>	<b>HCoV-229E</b>	NC_002645.1	Human	No
			<i>Luchacovirus</i>	<i>Lucheng Rn rat coronavirus</i>	LRNV	NC_032730.1	Rats	No
			<i>Minacovirus</i>	<i>Ferret coronavirus</i>	FRCoV	NC_030292.1	Ferrets	No
				<i>Mink coronavirus 1</i>	<b>MCoV</b>	<b>NC_023760.1</b>	<b>Minks</b>	<b>No</b>
			<i>Minunacovirus</i>	<i>Miniopetrus batcoronavirus 1</i>	BtMiCoV-1	EU420138.1	Bats	No
				<i>Miniopetrus batcoronavirus HKU8</i>	BtMiCoV-HKU8	EU420139.1	Bats	No
			<i>Mytacovirus</i>	<i>Myotis ricketti alphacoronavirus Sax-2011</i>	BtMy-Sax11	NC_028811.1	Bats	No
			<i>Nyctacovirus</i>	<i>Nyctalus velutinus alphacoronavirus SC-2013</i>	BtNy-Sc13	NC_028833.1	Bats	No
			<i>Pedacovirus</i>	<i>Porcine epidemic diarrhea virus</i>	<b>PEDV</b>	<b>NC_003436.1</b>	<b>Pigs</b>	<b>No</b>
				<i>Scotophilus bat coronavirus 512</i>	BtScCoV-512	NC_009657.1	Bats	
			<i>Rhinacovirus</i>	<i>Rhinolophus bat coronavirus HKU2</i>	<b>BtRhCoV-HKU2 (SADS)</b>	<b>NC_009988.1</b>	<b>Bats and pigs</b>	<b>Yes</b>
			<i>Setracovirus</i>	<b>Human coronavirus NL63</b>	<b>HCoV-NL63</b>	NC_005831.2	Human	No
				<i>NL63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b</i>	BtKYNL63	NC_032107.1	Bats	No
			<i>Tegacovirus</i>	<i>Alphacoronavirus 1</i>	TGEV CCoV FeCoV	NC_038861.1 KP_849472.1 JQ_408980.1	Porcines, canines, felines	No No No

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

Family	Subfamily	Genus	Subgenus	Species	Abbreviations	Accession Numbers	Reservoir Host	Zoonotic [39]
<i>Betacoronavirus</i>	<i>Embecovirus</i>			<b><i>Betacoronavirus 1</i></b>	<b>HCoV-OC43</b> <b>BCoV</b> <b>ECoV</b>	NC_006213.1 NC_003045.1 EF_446615.1	Human Bovines Equines	No No No
				<i>China Rattus coronavirus HKU24</i>	RtCoV-HKU24	NC_026011.1	Rats	No
				<b><i>Human coronavirus HKU1</i></b>	<b>HCoV-HKU1</b>	NC_006577.2	Human	No
				<i>Murine coronavirus</i>	MHV	NC_001846.1	Mouse	No
				<i>Rabbit coronavirus HKU14</i>	RbCoV HKU14	JN_874559	Rabbits	No
	<i>Hibecovirus</i>			<i>Bat Hp-beta coronavirus Zhejiang2013</i>	BtHpCoV-ZJ13	NC_025217.1	Bats	No
				<i>Hedgehog coronavirus 1</i>	EriCoV-1	NC_039207.1	Hedgehog	No
	<i>Merbecovirus</i>			<b>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus</b>	<b>MERSr-CoV</b>	NC_019843.3	Human, camels, and bats	Yes
				<i>Pipistrellus bat coronavirus HKU5</i>	BtPiCoV-HKU5	NC_009020.1	Bats	No
				<i>Tylonycteris bat coronavirus HKU4</i>	BtTyCoV-HKU4	NC_009019.1	Bats	No
	<i>Nobecovirus</i>			<i>Roussetus bat coronavirus GCCDC1</i>	BtEoCoV-GCCDC1	NC_030886.1	Bats	No
				<i>Roussetus bat coronavirus HKU9</i>	BtRoCoV-HKU9	MG762674.1	Bats	No
	<i>Sarbecovirus</i>			<b>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</b>	<b>SARSr-CoV</b>	NC_004718.3	Human, palm civets, and bats	Yes
	<i>Unclassified Betacoronavirus</i>			<b>Pangolin coronavirus</b>	<b>Pangolin-CoV</b>	NA_606875.1	Pangolins	No

Family	Subfamily	Genus	Subgenus	Species	Abbreviations	Accession Numbers	Reservoir Host	Zoonotic [39]		
<i>Coronaviridae</i>	<i>Gammacoronavirus</i>			<b><i>Beluga whale coronavirus SW1</i></b>	<b>BWCoV-SW1</b>	NC_010646.1	Whale	No		
				<b><i>Avian coronavirus</i></b>	<b>IBV</b>	NC_001451.1	Birds	No		
	<i>Deltacoronavirus</i>	<i>Andecovirus</i>			<i>Wigeon coronavirus HKU20</i>	WiCoV-HKU20	NC_016995.1	Birds	No	
					<i>Bulbul coronavirus HKU11</i>	BuCoV-HKU11	NC_011547.1	Birds	No	
					<i>Coronavirus HKU15</i>	PoCoV-HKU15	NC_039208.1	Pigs	No	
					<i>Munia coronavirus HKU13</i>	MuCoV-HKU13	NC_011550.1	Birds	No	
		<i>Buldecovirus</i>				<i>White-eye coronavirus HKU16</i>	WECOV-HKU13	NC_016991.1	Birds	No
						<i>Night heron coronavirus HKU19</i>	NHCoV-HKU19	NC_016994.1	Birds	No
		<i>Herdecovirus</i>								
		<i>Moordecovirus</i>								

Human coronaviruses (HCoVs) are in bold, while major epidemic-causing mammalian and avian viruses are in red.

### 4.2. Composition du virus :

#### 4.2-1 Structure :

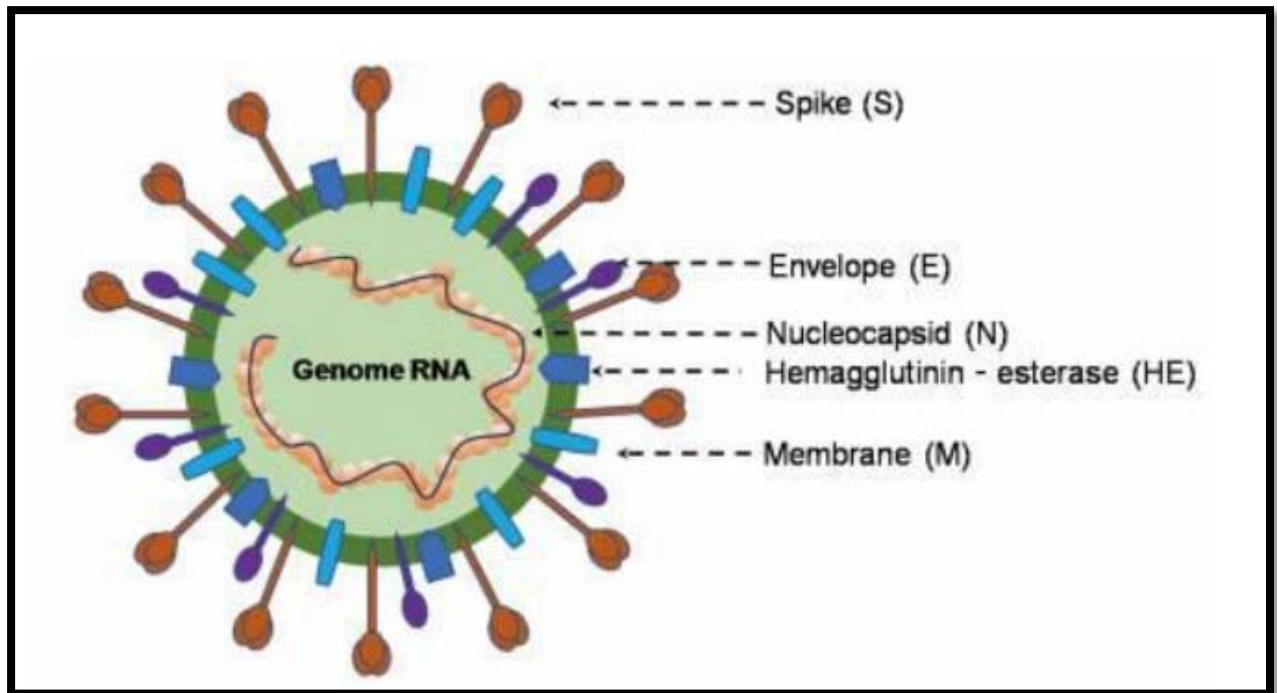
Le coronavirus est un virus sphérique enveloppé d'un diamètre de 60 à 140 nm, et contenant une nucléocapside de symétrie hélicoïdale constituée de la protéine de capsid (protéine N) complexée à l'ARN viral monocaténaire, non segmenté. [11]

L'enveloppe virale est constituée d'une bicouche phospholipidique dans laquelle sont enchâssés 4 glycoprotéines de surface (M, S, HE et E). [12]

- **La glycoprotéine M** ou protéine membranaire est abondante à la surface du virus, elle semble être au cœur de l'assemblage des coronavirus. [13]
- **La protéine S** (spike) existe dans tous les coronavirus et est à l'origine de leur dénomination grâce à son aspect en couronne à la microscopie électronique.

Elle se compose de 2 sous-unités : S1 qui lie le virus aux récepteurs de surface de la cellule hôte, et S2 responsable de l'interaction entre le virus et la membrane cellulaire.

- **La protéine E**, petite protéine membranaire composée d'environ 76 à 109 acides aminés, elle représente un composant mineur du virus, et joue un rôle important dans l'assemblage du virus, la perméabilité membranaire à la cellule hôte et la fusion viruscellule hôte.
- **La protéine HE** ou hémagglutinine estérase, est présente à la surface de certains bêtacoronavirus. Il s'agit d'une hémagglutinine similaire à celle du virus de la grippe (lie l'acide sialique sur les glycoprotéines de la surface des cellules hôtes) et possède une activité acétyl-estérase, elle n'est pas nécessaire dans la réplication virale mais ses caractéristiques peuvent favoriser l'entrée et la pathogénèse des coronavirus qui contiennent cette protéine dans leur structure virale. [14]



**Figure 17 :Structure du virus SARS-CoV-2.**

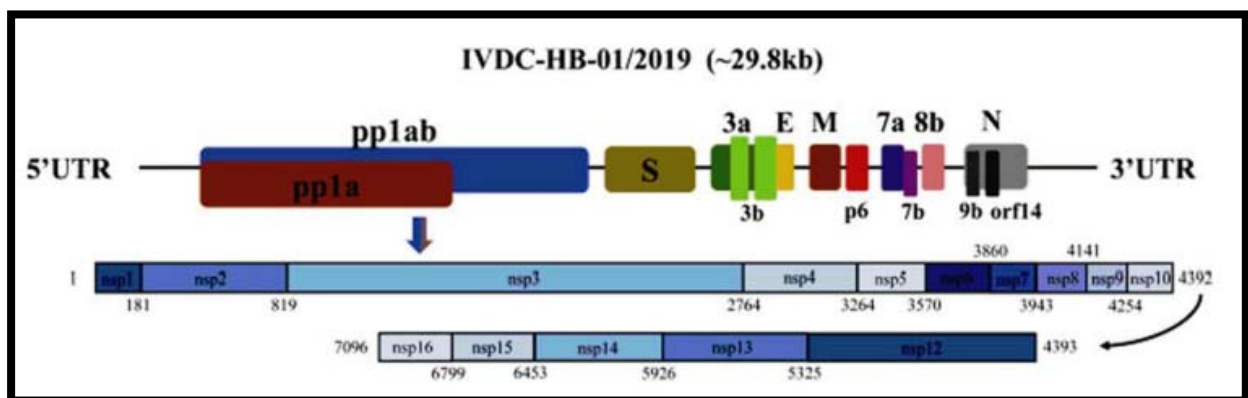
(S) : Spike protéine. La protéine d'enveloppe (E) et la protéine de membrane (M) constituent l'enveloppe virale. La protéine nucléocapside (N) est liée au génome ARN du virus pour former la nucléocapside.

#### 4.2-2 Génome du virus :

Le génome du SARS-CoV-2 est un ARN simple brin de polarité positive, sa taille est d'environ 29,9 kb ce qui en fait le deuxième plus grand génome de tous les autres virus à ARN.

Il se compose de deux régions non traduites (UTRs ou untranslated regions) aux extrémités 5' et 3' et de 14 cadres de lecture ouverts (ORFs ou open reading frames) qui codent pour 27 protéines.

L'extrémité 5' du génome contient les gènes orf1ab et orf1a codant respectivement pour les polyprotéines de la réplicase pp1ab et pp1a, qui sont collectivement constituées de 16 protéines non structurales (NSPs) impliqués dans la transcription et la réplication du génome, tandis que l'extrémité 3'-terminale code pour 4 protéines structurales, à savoir la glycoprotéine de pointe (S), la protéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de nucléocapside (N), ainsi que 8 protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b, et orf14). [15]



**Figure 18 :Représentation schématique du génome de nCoV-2019 et des principales protéines structurales et non structurales codées. [16]**

#### **4.3. Propriétés physicochimiques du virus :**

La plupart des connaissances sur les propriétés physiques et chimiques des coronavirus proviennent de la recherche sur le SARS-CoV-1 et le MERS-Cov.

##### **✓ Inactivation physique :**

Le virus est sensible à la lumière ultraviolette et à la chaleur. Une exposition à 56°C pendant 30 minutes peut inactiver efficacement le virus. [17]

##### **✓ Sensibilité aux désinfectants :**

Les coronavirus sont sensibles aux désinfectants usuels virucides, y compris les solvants lipidiques tels que l'éther, l'éthanol à 75 %, les désinfectants contenant du chlore,

l'acide peracétique et le chloroforme, le glutaraldéhyde à 2 %. Ils sont résistants aux composés d'ammonium quaternaire à 0,04 % et aux dérivés phénoliques.

✓ **Stabilité dans le milieu extérieur :**

Une étude expérimentale a analysé la stabilité du SARS-CoV-2 dans les aérosols et sur 5 différentes surfaces (aérosols, plastique, acier inoxydable, cuivre et carton). [18]

Cette étude a abouti à ce que le virus est viable dans les aérosols pendant 3 heures, avec une réduction progressive du risque infectieux.

Le virus survie plus sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton, il a été détecté jusqu'à 72 heures sur ces surfaces bien que le risque infectieux soit considérablement réduit après 72 heures sur le plastique et après 48 heures sur l'acier inoxydable.

Le SARS-CoV-2 est détectable sur une surface en cuivre jusqu'à 4 heures et sur du carton jusqu'à 24 heures.

18 études ont montré que la plus longue durée de survie du coronavirus est de 28 jours à température ambiante sur des billets de banque en polymère et des billets de banque en papier. [19]

**4.4. Cycle infectieux :**

La protéine S du coronavirus se fixe aux récepteurs de l'ACE 2 présents à la surface de nombreuses cellules humaines, y compris celles de l'appareil respiratoire supérieur, permettant ainsi l'entrée du virus.

La protéine S est soumise à des clivages protéolytiques par les protéases de l'hôte (la trypsine et la furine), en deux sites situés à la limite entre les sous-unités S1 et S2.

Dans une étape ultérieure se produit le clivage du domaine S2 afin de libérer le peptide de fusion.

Cet événement va déclencher l'activation de la fusion membranaire. Deux mécanismes ont été suggérés.[20]

Le mécanisme le plus probable se fait en trois étapes impliquant (1) la liaison au récepteur et les changements de conformation induits dans la glycoprotéine Spike (S), suivis (2) d'une protéolyse par la cathepsine L via des protéases intracellulaires et (3) d'une nouvelle activation du mécanisme de fusion membranaire dans les endosomes.

Ensuite, l'endosome s'ouvre pour libérer le virus dans le cytoplasme, et la nucléocapside virale (N) se détache. C'est là qu'ont lieu les processus de réplication et de transcription, qui sont gérés par le complexe de réplication/transcription (RTC). Ce complexe est codé dans le génome viral et est composé de protéines non structurales.

Ensuite, le génome à ARN positif est traduit pour générer des protéines réplicases à partir du ORF 1ab. Ces protéines utilisent le génome comme un modèle pour générer des ARN de sens négatif complets, qui servent ensuite de modèles pour générer d'autres génomes complets.

Les protéines virales structurales, M, S et E, sont synthétisées dans le cytoplasme, puis insérées dans le réticulum endoplasmique (RE), puis transférées dans le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi (ERGIC).

De même, dans le cytoplasme les nucléocapsides sont formées à partir de l'encapsidation de génomes répliqués par la protéine N, et par conséquent ils coalescent à l'intérieur de la membrane ERGIC afin de s'auto-assembler en de nouveaux virions.

Enfin, les nouveaux virions sont exportés des cellules infectées par transport vers la membrane cellulaire dans des vésicules à parois lisses, puis sécrétés par un processus appelé exocytose, afin qu'ils puissent infecter d'autres cellules. Entre-temps, le stress de la production virale sur le réticulum endoplasmique conduit finalement à la lyse cellulaire.

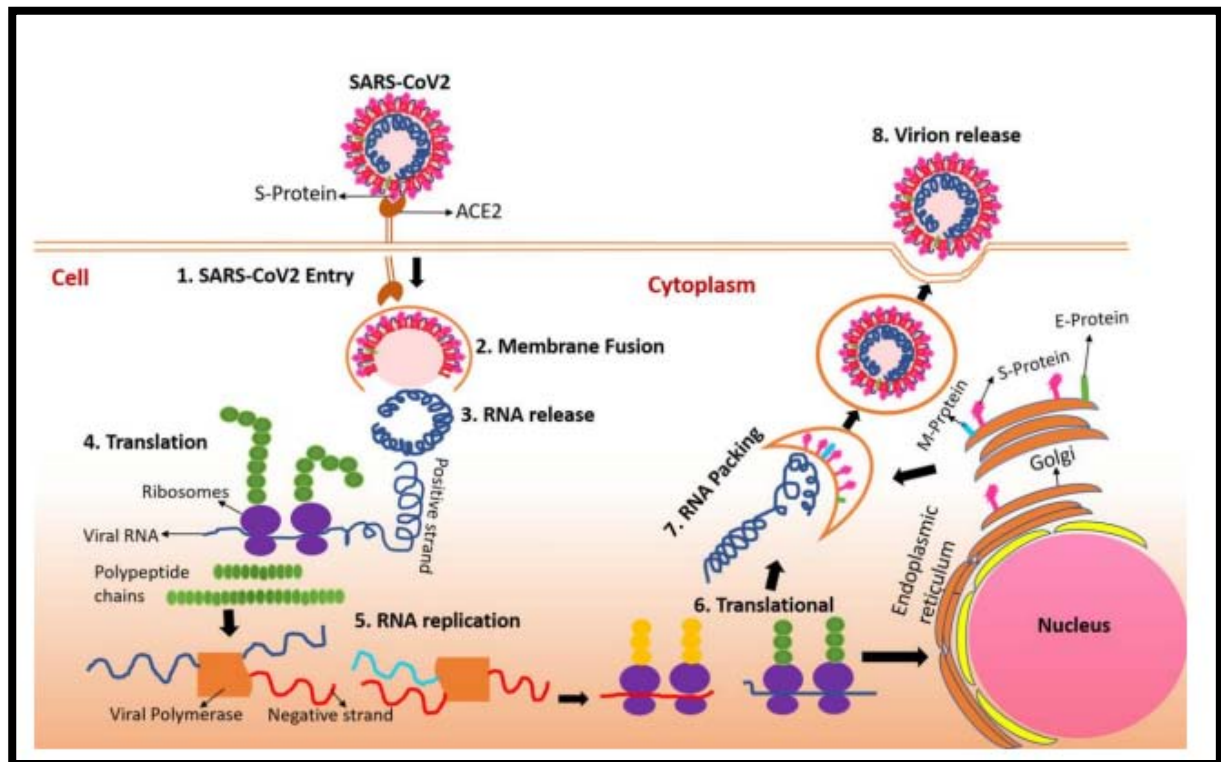


Figure 19: cycle infectieux du SARS-CoV-2

#### 4.5. Caractéristiques de la transmission du SARS-CoV-2 :

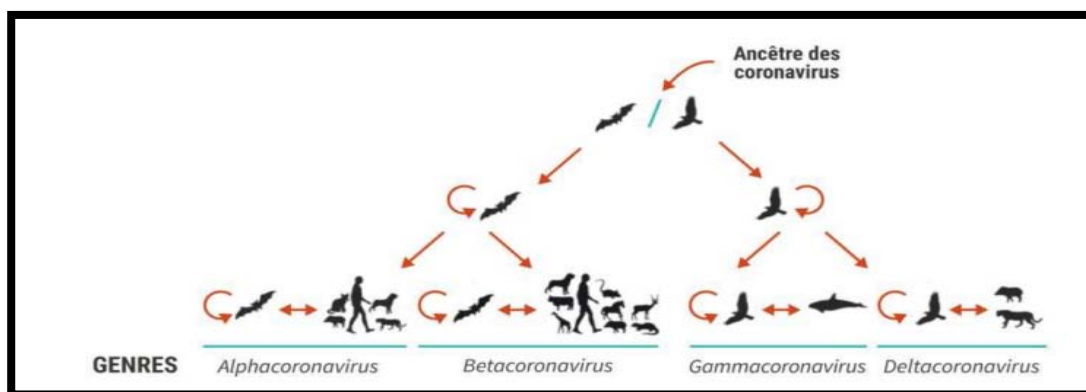
##### 4.5-1 Réservoir :

Les origines de plus de 75 % des infections à coronavirus sont considérées comme zoonotique c'est-à-dire les animaux sont la principale source des flambées. [21]

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Toutefois, les milieux de vie des **chauves-souris** étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèces du virus a probablement nécessité

l'intervention d'un hôte intermédiaire dans laquelle des virus mieux adaptés aux récepteurs humains peuvent être sélectionnés, favorisant ainsi le franchissement de la barrière d'espèce, c'est le cas de la **civette palmée** pour le SARS-CoV-1 et le **dromadaire** pour le MERS-CoV.

Pour le SARS-CoV-2, le **pangolin**, mammifère sauvage notamment consommé en chine, avec une similitude phylogénique de 92 % avec SARS-CoV-2, pourrait jouer ce rôle.[22,23,24]



**Figure 20 :Réservoir des coronavirus**

**4.5-2 Modes de transmission :**

Semblable au SARS-CoV et au MERS-CoV, le SARS-CoV-2 se transmet d'un sujet infecté à un sujet non infecté, par transmission directe ou indirecte.

➤ **Transmission Directe :**

a. **Transmission aérienne :**

Le SARS-CoV-2 peut se transmettre par contact direct à moins de 1m avec une personne contaminée par le biais de sécrétions infectées, telles que la salive et les sécrétions respiratoires ou par des gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou chante et qui peuvent atteindre la bouche, le nez ou les yeux d'une personne sensible et entraînent une infection.

On considère classiquement que les gouttelettes sont des particules de plus de 5 µm qui tombent au sol dans un rayon de 1,5 m et que les aérosols sont des particules de moins de 5 µm qui peuvent rester en suspension dans l'air pendant des périodes prolongées. [25,26]

**b. Transmission oro-fécale :**

Le tractus gastro-intestinal pourrait être considéré comme une autre voie potentielle de transmission. De nombreuses études ont fait état de prélèvements anaux positifs pour le SRAS-CoV-2 et d'excrétion virale dans les selles de patients atteints de COVID-19.

Huang et al. ont signalé un groupe familial positif pour le COVID-19, dans lequel les écouvillons anaux prélevés sur les deux cas étaient positifs de manière persistante pour le SRAS-CoV-2. [27]

Xing et al. ont étudié 3 patients pour une excrétion fécale persistante du virus dans les selles. Ils ont constaté que l'excrétion du virus dans les selles se produisait malgré la résolution des symptômes et des résultats radiologiques, tandis que les échantillons nasopharyngés et/ou de l'oropharyngés étaient également négatifs pour l'acide nucléique viral.[28]

**c. Transmission oculaire :**

Les sécrétions conjonctivales sont un autre mode possible de transmission virale. Une étude a identifié des écouvillons conjonctivaux de trois parmi 27 patients, avec des manifestations oculaires, testés positifs pour le COVID-19, une autre a identifié un seul patient avec la présence d'ARN viral dans les larmes.

Malgré la faible prévalence et la régression rapide de la présence virale dans la conjonctive, la transmission du SRAS-CoV-2 par les larmes peut être possible, même chez les patients sans atteinte oculaire apparente.

**d. Transmission verticale :**

Un autre facteur discutable concernant la transmission du SRAS-CoV-2 est la transmission verticale du virus de la mère au fœtus ou au nouveau-né.

Une étude a signalé des taux d'anticorps plus élevés et des taux de cytokines anormaux chez un nouveau-né d'une mère atteinte de COVID-19. Les tests effectués 2 heures après la naissance, ont révélé que l'infection a été transmise au nouveau-né alors qu'il était in utero et non à travers le placenta. [29]

De plus, les rapports de laboratoire d'un nouveau-né présentant une inflammation et des lésions hépatiques soutiennent indirectement la transmission verticale. Cao et al. présumant qu'un nouveau-né né d'une mère confirmée COVID-19 par accouchement vaginal peut provoquer une infection périnatale 30, car la transmission de l'infection pendant l'accouchement par césarienne ne s'est pas avérée substantielle parmi neuf nouveau-nés nés de mères confirmées COVID-19 .[32,33]

Une étude récente a également détecté l'excrétion de l'ARN viral dans le lait maternel des mères allaitantes, mais la taille de l'échantillon était petite et, par conséquent, des recherches supplémentaires avec un grand échantillon seraient utiles pour détecter rapidement ce mode particulier de transmission. [31]

Bien que la littérature ait rapporté de faibles résultats sur la transmission verticale de mère au fœtus ainsi que la morbi-mortalité périnatale, les cas suggérant ce mode de transmission sont limités, ce qui justifie la poursuite de recherches approfondies dans ce domaine. [32]

e. **Autres voies de transmission :**

A ce jour, l'isolement d'ARN viral dans l'urine est très mal décrit.

Le rôle de la transmission par voie sanguine demeure incertain et les faibles concentrations virales dans le plasma et le sérum suggèrent que le risque de transmission par cette voie pourrait être faible.

La possibilité de transmission sexuelle du virus est toujours à l'étude.

➤ **Transmission indirecte :**

La transmission indirecte implique le contact d'hôtes sensibles avec des objets ou des surfaces contaminées par les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par des personnes infectées. Il faut rappeler que le virus est viable dans les aérosols jusqu'à 3 heures, sur une surface en cuivre jusqu'à 4 heures, sur du carton jusqu'à 24 heures, sur du plastique et de l'acier inoxydable jusqu'à 2 à 3 jours et jusqu'à 28 jours sur des billets de banque en papier et en polymère.

**4.6. Physiopathologie : [33,34,35,36]**

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 dérégulation du Système rénine angiotensine aldostérone (RAAS). L'importance relative de ces mécanismes dans la physiopathologie du COVID-19 n'est actuellement pas entièrement comprise.

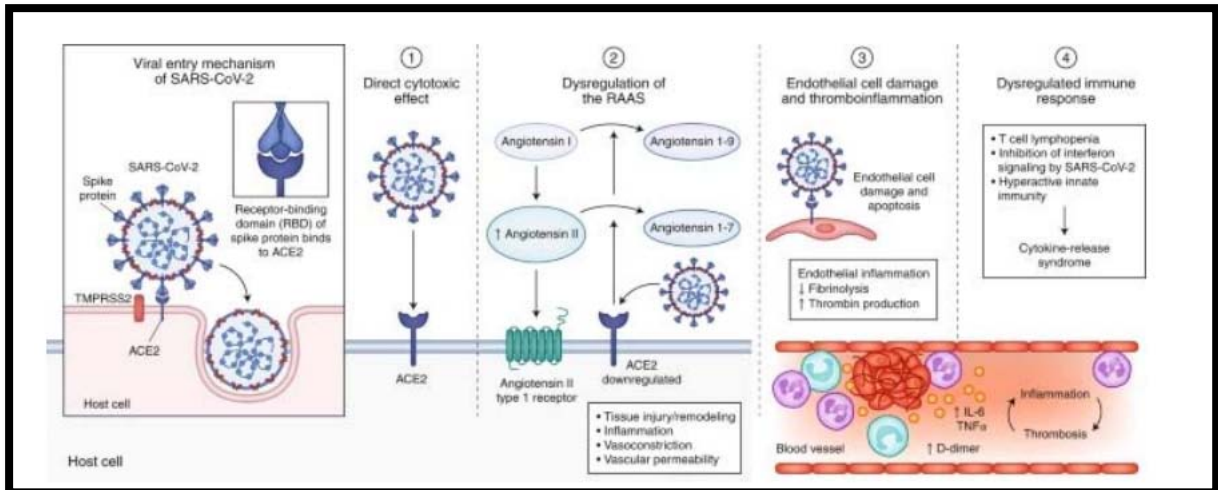


Figure 21 : Mécanismes physiopathologiques du SARS-COV-2. [37]

#### 4.5-3 Toxicité virale directe :

Le SARS-CoV-2 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. 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 histopathologiques ont rapporté un tropisme du SARS-CoV-2 au-delà des voies respiratoires, y compris un tropisme rénal, myocardique, neurologique, pharyngien, et gastro-intestinal. Le mécanisme de propagation extra pulmonaire du SARS-CoV-2, hémotogène ou non, reste insaisissable.

#### 4.5-4 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'hypercoagulopathie sont d'autres mécanismes physiopathologiques proposés de la COVID-19.

Les Lésions endothéliales d'origine infectieuse (caractérisée par des niveaux élevés de facteur VonWillebrand) 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.

L'hypercoagulabilité et le syndrome inflammatoire associés au SARS-CoV-2 semblent fréquemment aboutir à une coagulopathie de consommation, CIVD aggravant le pronostic des patients. [38]

#### **4.5-5 La réponse immunitaire à SARS-CoV-2 :**

L'entrée du virus à l'intérieur de la cellule hôte va déclencher la réponse immunitaire, qui se fait initialement via l'immunité innée à travers les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : (macrophages et cellules dendritiques). Ces dernières comportent des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) qui permettent la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP). L'interaction PRR-PAMP induit une cascade de signalisation pour produire les cellules effectrices du système immunitaire [60,61]. L'excès de libération des cytokines pro inflammatoires (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$  et les chemokines) par les cellules effectrices du système immunitaire va engendrer une hyper inflammation responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).[39,40,41,42]

D'autre part, Les CPA activées par les cytokines, expriment l'antigène du SARS-CoV-2 aux lymphocytes pour reconnaître le virus et le détruire. Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8++) éliminent les cellules infectées, alors que les lymphocytes T (CD4) stimulent la

réponse humorale via les lymphocytes B pour produire des anticorps spécifiques pouvant arrêter la propagation du virus. [43,44,45]

L'infection au SARS2-CoV-2 va produire 2 types d'immunoglobulines : des IgM spécifiques qui durent 12 semaines, et des IgG d'une durée plus longue. En plus, l'exposition au virus permet la synthèse des cellules mémoires CD4 et CD8 qui peuvent durer jusqu'à 4 ans. [46]

#### **4.5-6 Dysrégulation du RAAS :**

Le RAAS est composé d'une cascade de peptides régulateurs qui participent aux processus physiologiques clés du corps, y compris l'équilibre hydroélectrolytique, la régulation de la pression artérielle, la perméabilité vasculaire et la croissance tissulaire.

L'ACE2, une aminopeptidase 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 anti fibrosantes. 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.

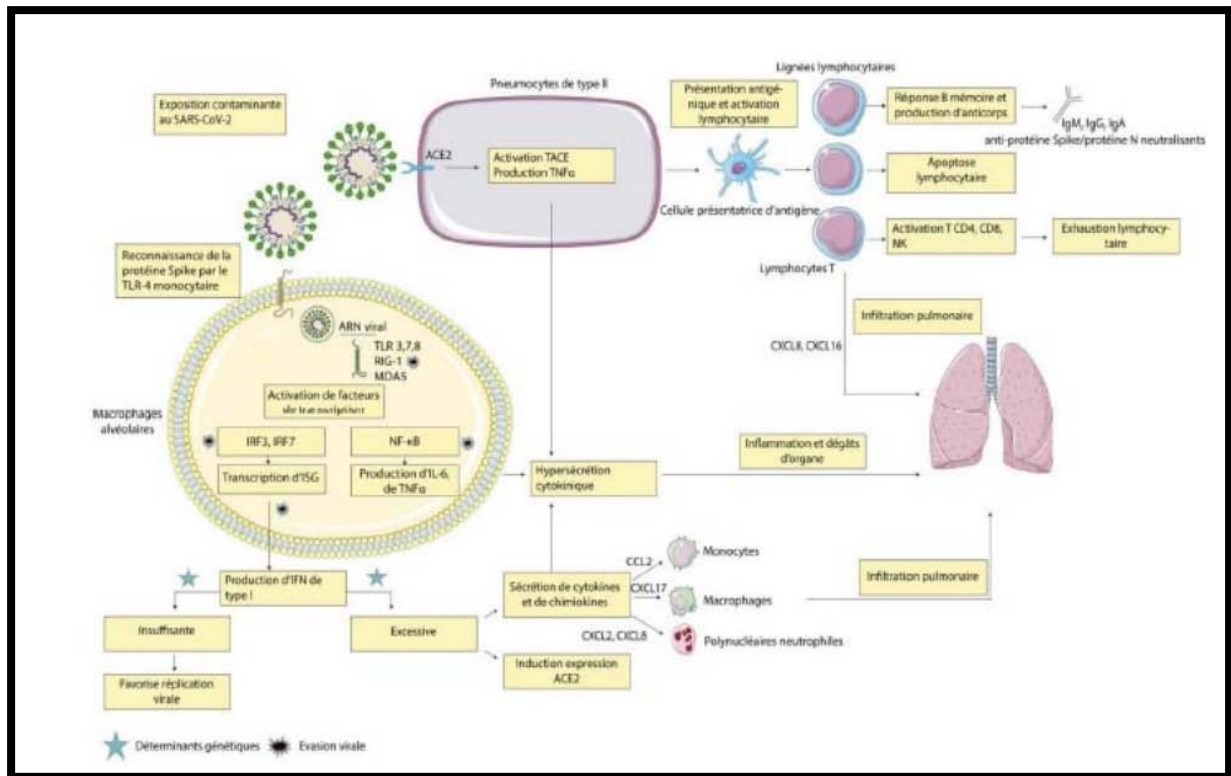


Figure 22 : Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection du SARS-CoV-2. [47]

#### 4.7. Les variants du SARS-CoV-2 :

Les virus mutent ou modifient leur matériel génétique à chaque fois qu'ils se répliquent, créant ainsi des variants.

Contrairement aux virus à ADN, la fréquence des mutations est plus élevée chez les virus à ARN tels que les coronavirus. [48]

Dans le cas du SARS-CoV-2, il a été mis en évidence que les variants portent des mutations dans la protéine spike, principale cible des anticorps neutralisants générés par la vaccination ou l'immunité de groupe.

La même mutation est apparue indépendamment dans différents pays, ce qui indique son effet bénéfique sur la capacité répliquative du virus. [49]

### **4.7-1 Dénominations des différents variants :**

Pour faciliter les débats publics sur les variants, l'OMS a réuni un groupe de scientifiques désormais appelé groupe consultatif technique sur l'évolution des virus, composé du réseau de laboratoires de référence COVID-19 de l'OMS, des représentants du GISAID, de Nextstrain et de Pango, ainsi que d'autres experts en virologie, en nomenclature microbienne et en communication de plusieurs pays et organismes, afin d'envisager des appellations faciles à prononcer et non stigmatisantes aux variants.

À l'heure actuelle, ce groupe d'experts réuni par l'OMS a recommandé d'utiliser les lettres de l'alphabet grec, c'est-à-dire Alpha, Beta, Gamma, Delta, qui seront plus faciles et plus pratiques à discuter par une audience non scientifique. [50]

### **4.7-2 Les variants préoccupants ou VOC (variants of concern) :**

Un variant du SARS-CoV-2 qui répond à la définition d'un VOC et dont il a été établi, par une évaluation comparative, qu'il est en lien avec un ou plusieurs des changements suivants à un degré d'importance pour la santé publique mondiale :

- Augmentation de la transmissibilité ou modification préjudiciable de l'épidémiologie du COVID-19 ;
- Augmentation de la virulence ou modification de la présentation clinique de la maladie ;
- Diminution de l'efficacité des mesures sociales et de santé publique ou des diagnostics, vaccins et thérapeutiques disponibles.

Cinq variants sont considérés par l'OMS comme "préoccupants" (Figure 23)

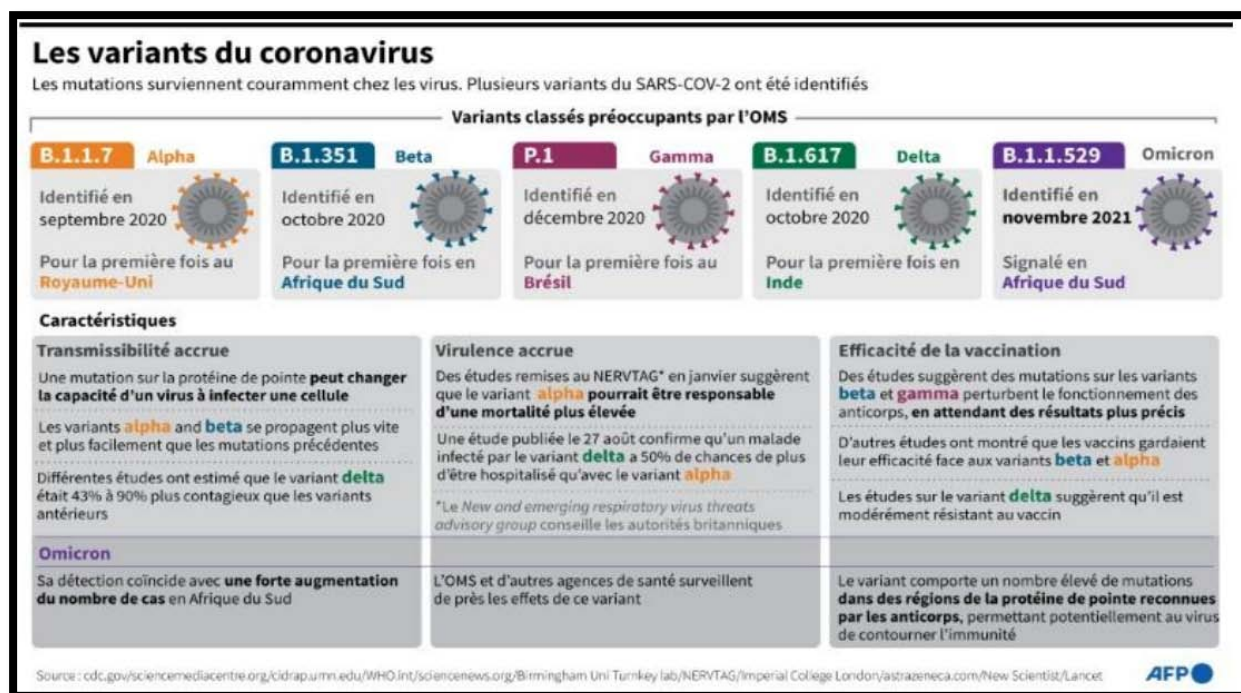
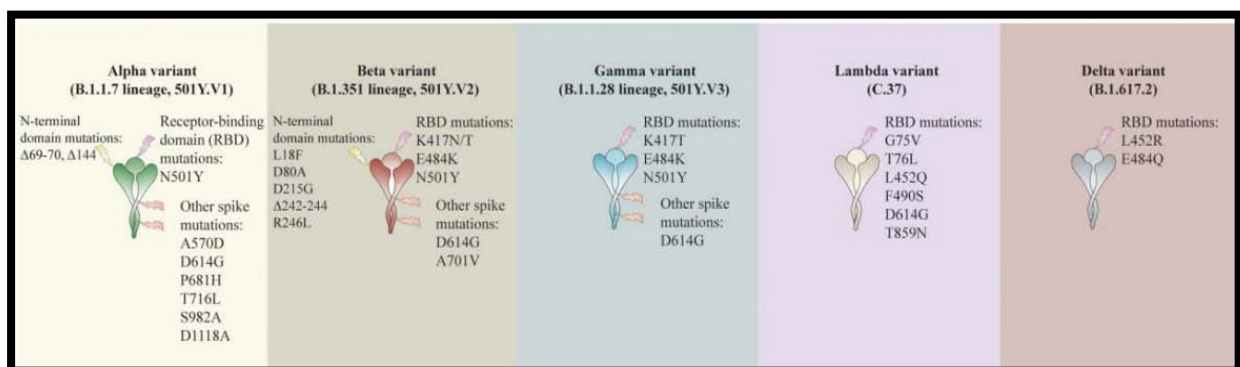


Figure 23 : Variants du SARS-CoV-2 (OMS)

- **B.1.1.7 (Alpha) ou le variant britannique**, est apparu pour la première fois en septembre 2020, présente 23 mutations. 8 des 23 mutations semblent avoir augmenté l'affinité de la protéine spike envers l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ECA2), permettant une liaison plus étroite, une entrée plus facile du virus et sa propagation. B.1.1.7 a montré une résistance aux anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine N-terminal de la protéine spike et quelques-uns qui ciblent le domaine de liaison du récepteur (RBD). Ce variant peut augmenter le risque de décès de 61% et également la gravité de la maladie.
- **La souche B.1.351 (Beta)** est apparue en octobre 2020 en Afrique du Sud, et on a découvert qu'elle présentait 21 mutations. La mutation E484K a conféré à B.1.351 des capacités d'évasion immunitaire en échappant à la neutralisation des anticorps par le plasma des convalescents et les vaccins. La réponse des anticorps dirigée vers les domaines N-terminal et de liaison aux récepteurs de la

protéine spike a été affaiblie. Il existe une possibilité réaliste de réinfection chez les personnes qui ont déjà eu le COVID-19 ou qui ont été vaccinées. Cependant, l'impact de la mutation sur la gravité de la maladie reste inconnu.

- **Le variant P.1 (Gamma)**, apparu en décembre 2020 au Brésil, avait accumulé 17 mutations au moment où il a été identifié dans la population. Trois de ces 17 mutations le rendent résistant aux anticorps neutralisants. Les données suggèrent également que le P.1 est deux fois plus transmissible que le virus de type sauvage, l'étude prévient que ces résultats ne s'appliquent qu'à la cohorte spécifique de Manaus et ne peuvent être généralisés à aucune autre population.
- **Le B.1.617.2 (Delta)**, détecté pour la première fois en Inde en octobre 2020, il présente 13 mutations, dont quatre entraînant des substitutions dans le gène codant pour la protéine spike du virus. Ces mutations sont responsables d'une transmissibilité élevée, d'une affinité plus forte de la protéine S pour le récepteur ACE2 et d'une diminution de la capacité de reconnaissance du système immunitaire et d'une augmentation de l'infectivité au niveau cellulaire du variant.



**Figure 24 :Variants du SARS-CoV-2**

- **La lignée B.1.1.529 (Omicron)** a été signalé pour la première fois au Botswana, puis peu après en Afrique du Sud en novembre 2021, où il a été associé à une

augmentation du nombre de cas et il a été rapidement identifié dans de multiples autres pays. [51, 52, 53, 54]

À la mi-décembre 2021, Omicron représentait la majorité des nouveaux cas d'infection aux États-Unis. [55]

Le variant contient plus de 30 mutations dans la protéine S, y compris des mutations qui ont été trouvées dans d'autres variants préoccupants et qui ont été associées à une transmissibilité accrue et à une sensibilité réduite aux anticorps neutralisants (y compris les anticorps monoclonaux thérapeutiques

## **5. La maladie Covid-19 :**

### **5.1. Diagnostic du Covid-19 :**

#### **a. Diagnostic clinique :**

La covid-19 peut être asymptomatique ou symptomatique. Dans le cadre du covid-19 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 dépendent de l'âge du patient, son état d'immunité et de nutrition ainsi que son état général.

#### ***a.1. Présentation clinique :***

L'infection par le SARS-CoV-2 semble évoluer en trois phases.

La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après le contage 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 symptôme. [56]

#### ***a.2. Formes symptomatiques :***

Différentes manifestations cliniques ont été remarquées, allant de formes paucisymptomatiques 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.

- **La fièvre** : La fièvre est rapportée chez 71 à 89% des patients selon les études, elle peut être absente lors de l'admission. Des frissons ont également été rapportés chez 11 à 18 patients atteints de covid 19.
- **Signes généraux** : 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.
- **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.
- **Manifestations digestives** : Plusieurs études convergent depuis peu, dans la description des signes digestifs liés à COVID-19. Les différentes manifestations décrites sont : l'anorexie rapportée dans 10 à 41 % des cas, les nausées, les vomissements la diarrhée chez 1 à 14% des cas. Des douleurs abdominales auraient été rapportées chez près de 2% des patients.
- **Manifestations 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-2.[57] 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).
- **Manifestations neurologiques** : Les manifestations neurologiques associées à la COVID 19 sont généralement bénigne, 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 (sommolence, confusion, coma) peut aussi être présente lors de l'admission des patients à l'hôpital, et est généralement associée à un mauvais pronostic.

- **Manifestations cutanées** : 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 été constatées chez certains patients ayant été diagnostiqués COVID 19.
- **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 maladie. [58]

### a.3. Formes cliniques du COVID 19 : (Annexe 2)

#### ✓ **Forme bénigne de la maladie :**

La forme bénigne représente 40%, se traduit par des signes généraux (fièvre, asthénie, et myalgie) , des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieurs (toux, maux de gorge, éternuement ou écoulement nasal) et des symptômes digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissement ou diarrhées).

#### ✓ **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, avec ou sans preuve paraclinique, fièvre, toux, une polypnée, mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris  $SpO_2 \geq 90\%$  en air ambiant.

#### ✓ **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 l'infection 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<sub>2</sub> < 90 % en air ambiant.

✓ **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.

**a.4. Facteurs de risque des forme graves de l'infection COVID-19 :[59,60,61,62]**

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

- ✓ Age avancé : un âge supérieur à 56 ans.
- ✓ Sexe masculin.
- ✓ Pathologie cardio-vasculaire : hypertension artérielle (HTA) compliquée, antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque;
- ✓ Diabète non équilibré ou compliqué ;
- ✓ 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 ;
- ✓ Insuffisance rénale chronique dialysée ;
- ✓ Obésité avec indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$  ;
- ✓ Cancer évolutif sous traitement hors l'hormonothérapie ;
- ✓ Patients atteints de cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins;

- ✓ Personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise.
- ✓ Personnes présentant un syndrome drépanocytaire majeur ou ayant un antécédent de splénectomie ;
- ✓ Un score Quick-Sofa  $> 1$  (c'est-à-dire la présence d'au moins deux des trois paramètres suivants : fréquence respiratoire  $\geq 22$ /minute, trouble des fonctions supérieures (confusion, désorientation, score de Glasgow  $< 15$ ), pression artérielle  $\leq 100$  mmHg) est significativement associé à la mortalité.

**b. Diagnostic biologique :**

*b.1 Eléments d'orientation :*

A cause de la diversité des tableaux cliniques, certaines anomalies biologiques sont très évocatrices du covid : hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile, lymphopénie ,TP bas , cytolyse hépatique , hyponatrémie augmentation des D-Dimères , de la CRP , du LDH, et de la ferritine.

*b.2. Diagnostic virologique de confirmation :*

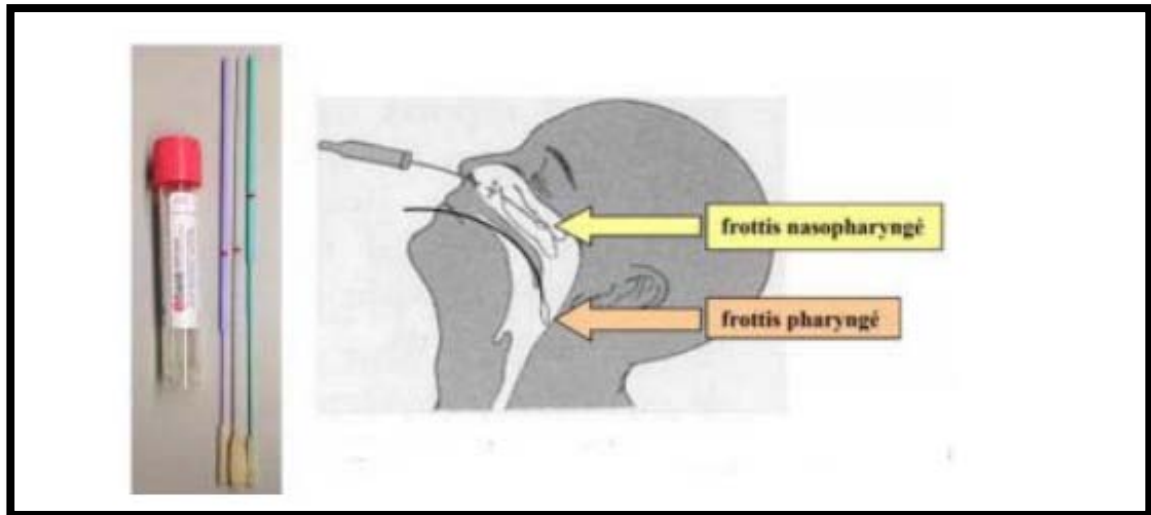
✓ **RT-PCR :**

La méthode diagnostique de choix du SARS-CoV-2 est la détection génomique par une méthode de biologie moléculaire (Reverse Transcription- Polymérase Chain Réaction ou RT-PCR) dans les prélèvements respiratoires, de préférence sur un frottis nasopharyngé. [63]

La RT-PCR est hautement spécifique avec une sensibilité variante entre 95% et 97%. [64]

La recherche du virus dans les selles pourrait présenter un intérêt chez certains patients.

En effet, des études ont démontré que les résultats de RT-PCR réalisées sur des prélèvements respiratoires sont restés négatifs alors que ceux des frottis rectaux étaient positifs. [65]

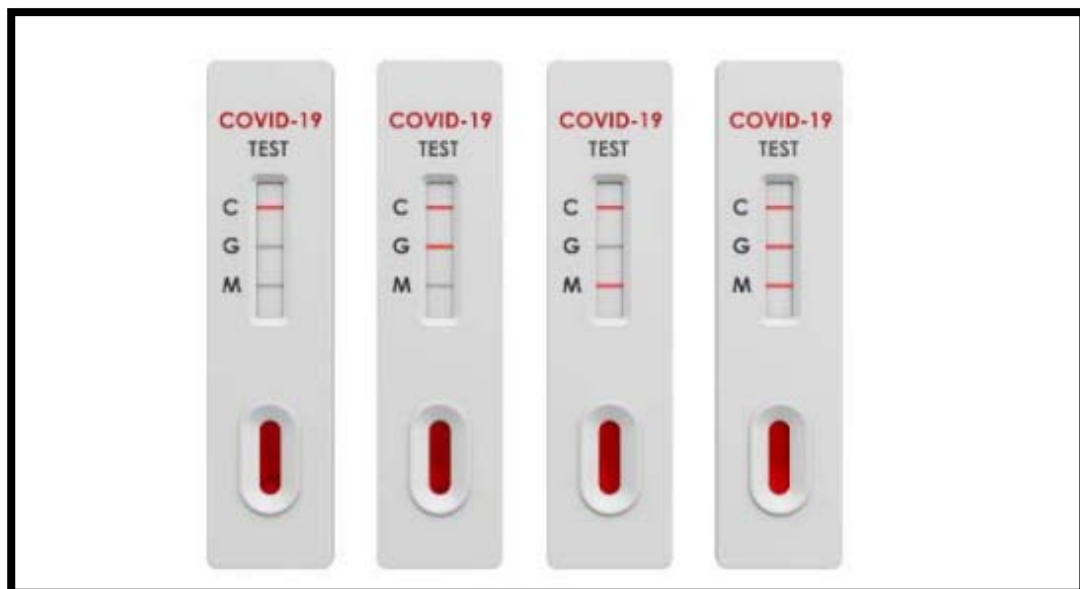


**Figure 25 : Écouvillon et sites des prélèvements respiratoires pour RT-PCR. [66]**

✓ **Test sérologique :**

Une autre méthode de diagnostic consiste à détecter les anticorps IgM et IgG dirigés spécifiquement contre le SARS-CoV-2, soit par des tests rapides immuno-chromatographiques, soit par des méthodes classiques immuno-enzymatiques. [67]

La séroconversion est rapide, les IgM étant détectables, le plus souvent, dès le début des symptômes et les IgG, 10 à 14 jours plus tard. Ces méthodes sont complémentaires à la RT-PCR dans la mesure où elles permettent de diagnostiquer des infections à un stade plus tardif, à un moment où le virus ne serait plus présent au niveau du nasopharynx. [68]

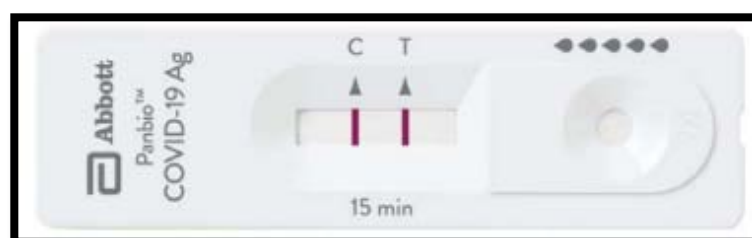


**Figure 26 : Détection qualitative des IgG et des IgM du SARS-CoV-2 (Test sérologique rapide. [69]**

✓ **Tests rapides antigéniques:**

Le principe repose en général sur l'immunochromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée. Leur principal avantage est le délai de rendu de résultats (environ 10-15 minutes). Cependant, avec une sensibilité de moins de 70 %, les performances de certains tests de détection d'antigène sont inférieures à celles de la PCR. Ces tests peuvent être néanmoins envisagés dans une stratégie de dépistage des individus contagieux (avec une excrétion virale importante) et pour diagnostiquer plus tôt les clusters.

[70]



**Figure 27 : Exemple de test rapide antigénique. [71]**

Des écouvillons nasopharyngés étaient prélevés à l'admission au niveau des services dédiés à la prise en charge des patients suspectés de COVID-19. La mise en évidence du matériel génomique du coronavirus était réalisée au niveau du laboratoire du centre hospitalier régional Hassan II d'Agadir, par la PCR en temps réel (RT-PCR, méthode de référence du diagnostic moléculaire du SARS-CoV-2) [8]. Le test sérologique de l'infection COVID-19 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humain en 10 à 15 minutes [72,73]. Ce test combiné IgG - IgM, a une sensibilité de 88,66% et une spécificité de 90,63% [74]. L'utilisation simultanée de la PCR et des tests d'anticorps améliore le diagnostic aux différents stades de la pathologie. [75,76]

**c. Diagnostic radiologique :**

***c.1. Radiographie de thorax :***

La radiographie thoracique standard n'est pas indiquée pour explorer la pneumonie de l'infection 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.

***c.2. TDM thoracique : [77] :***

La TDM à 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 de l'infection COVID-19.

Les anomalies scanographiques 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,

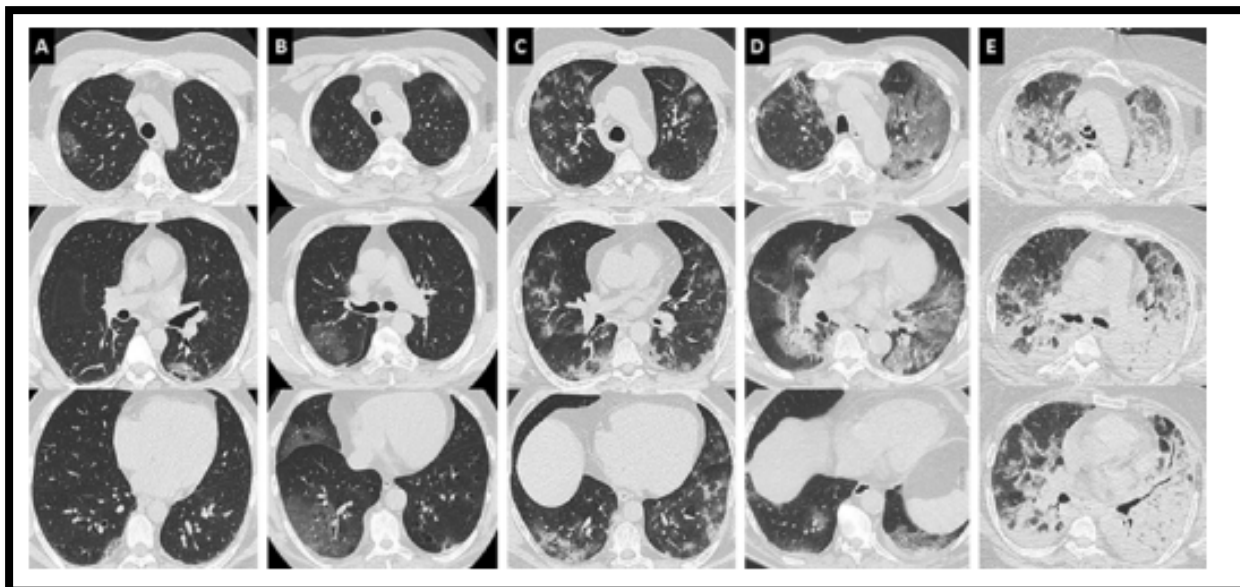
postérieures et basales. Il n'y a généralement pas de syndrome micronodulaire, d'excavation, de lignes septales, ni d'adénomégalies médiastinales. D'autres signes ont été rapportés comme la présence de fines réticulations, d'épaississement péri bronchovasculaire, de dilatations vasculaires péri ou intra 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). 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.

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 pulmonaire. [78]

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

Atteinte minime (<10 %) ; Atteinte modérée (10-25 %) ; Atteinte importante (26-50 %) ; Atteinte sévère (51 à 75 %) ; Atteinte critique (>75 %)



**Figure 28: Différents degrés d'atteinte scanographique de la pneumonie COVID-19. [79]**  
**5.2. Traitement :**

Plusieurs molécules, dont l'activité anti-coronavirus ou d'autres types de virus avait été démontrée, font l'objet de nombreux essais cliniques afin de trouver au plus vite une solution thérapeutique contre la COVID-19, afin, de désengorger les services de réanimation et ainsi de sauver un maximum de vies. Il s'agit des molécules HTA (hosttargeting 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 respiratoires observées. Toutes ces molécules HTA et DAA font l'objet d'essais intégrant des cohortes de patients plus ou moins importantes. [80]

*a. Agents thérapeutiques : [81, 82, 83, 84]*

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.

- Quatre cibles potentielles de traitement se dégagent :
- **L'entrée du virus dans la cellule** : des données in vitro suggèrent que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, en s'opposant à la glycosylation d'ACE2, pourraient empêcher la pénétration des SARS-CoV ; [85]
- **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;
- **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

*a.I. Les antiviraux :*

À l'heure actuelle, il existe plusieurs antiviraux qui sont recommandés par l'OMS pour le traitement de l'infection COVID-19

❖ **Baricitinib** :

**Le baricitinib** est une molécule inhibitrice des protéines jaus kinase 1 (JAK 1) et 2 (JAK 2), deux tyrosine kinases, utilisé dans certains cas de polyarthrite rhumatoïde. Récemment, il a été approuvé dans le traitement de l'infection COVID-19 dans ses formes graves à critique. Le protocole recommandé dans le traitement COVID-19 par l'OMS est le suivant : 8mg en dose de charge puis 4mg 1x/jour PO (ou par sonde) pendant 14 jours ou jusqu'à la

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

sortie de l'hôpital. Pas d'adaptation à la fonction hépatique en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, mais une adaptation à la fonction rénale est nécessaire : 2mg/jour si CI créat 30-60 ml/min Non recommandé si CI créat < 30 ml/min.

- Recommandé dans les situations suivantes (recommandation forte) en alternative au tocilizumab :
- Age  $\geq$  18 ans.
- Patients avec COVID sévère ou critique (oxygénodépendant).
- Des besoins en O<sub>2</sub>  $\geq$  2 l/min.
- En cas de péjoration rapide ou en l'absence d'amélioration dans les 12h après introduction de la corticothérapie.
- En particulier en cas de persistance de marqueurs inflammatoires élevés.
- Pour instaurer cette molécule, un bilan pré-thérapeutique s'avère indispensable : HBV (Ag HBs, anti-HBc, anti-HBs). Cependant, l'instauration du traitement doit être immédiate sans attente des résultats du bilan pré-thérapeutique.
- Un suivi clinique et paraclinique, lors de l'indication de cette molécule, est également recommandé :
  - Un suivi Infectieux rapproché (cave CRP peut être faussement négative, PCT plus fiable)
  - Suivi de la fonction rénale
- Suivi de l'hémogramme à la recherche d'une neutropénie/lymphopénie/anémie.
- Suivi des enzymes de la cytolysé hépatique ASAT/ALAT.

❖ **Sarilumab :**

Le Sarilumab est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) et de l'interleukine-1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), cytokines pro-inflammatoires majeures intervenant dans la médiation de nombreuses réponses cellulaires, notamment celles jouant un rôle important dans l'inflammation synoviale. Ce médicament est actuellement indiqué dans plusieurs maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques telles que la polyarthrite rhumatoïde, la fièvre méditerranéenne familiale ou la maladie de Still pour lesquelles il a fait l'objet d'évaluations par la CT.

Le Sarilumab est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui présentent une pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène (oxygène à bas ou haut débit) et sont à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère mise en évidence sur la base d'une concentration plasmatique en récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de type urokinase (suPAR)  $\geq$  6 ng/mL.

Sarilumab est administré par injection sous-cutanée. La dose recommandée de Sarilumab est de 100 mg, administrée une fois par jour en injection sous-cutanée pendant 10 jours.

❖ **Tocilizumab :**

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 humaine, cytokine pro-inflammatoire. Ce médicament est actuellement indiqué pour le traitement de maladies inflammatoires chroniques d'origine auto-immune, aux manifestations principalement arthritiques. La formulation de tocilizumab pour administration intraveineuse est également indiquée pour le traitement de la forme sévère du syndrome de libération de cytokines sévère causé par les lymphocytes T

à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T), utilisés comme immunothérapie anticancéreuse.

Une méta-analyse chinoise a évalué l'efficacité du tocilizumab pour le traitement de la COVID-19 sévère à partir de 7 études rétrospectives portant sur 592 patients adultes atteints de COVID-19 sévère, dont 240 dans le groupe tocilizumab et 352 dans le groupe témoin. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la mortalité toutes causes entre le groupe tocilizumab (16,3% ; 39/240) et le groupe contrôle (24,1% ; 85/352) : RR = 0,62 ; IC95% = [0,31 ; 1,22], NS, I<sup>2</sup> = 68%. Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le risque d'admission en unité de soins intensifs (USI) : 35,1% versus 15,8% ; RR = 1,51 ; IC95% = [0,33 ; 6,78] ; I<sup>2</sup> = 86% ; le besoin en ventilation mécanique : 32,4% versus 28,6% ; RR = 0,82 ; IC95% = [0,14 ; 4,94] ; I<sup>2</sup> = 91%. Les auteurs concluent que : « Sur la base de preuves de faible qualité, il n'y a aucune preuve concluante que le tocilizumab apporterait un bénéfice supplémentaire aux patients atteints de COVID-19 sévère. Par conséquent, toute recommandation supplémentaire de tocilizumab pour les cas de COVID-19 doit être interrompue jusqu'à ce que des preuves de haute qualité provenant d'essais contrôlés randomisés soient disponibles.

Une étude de phase III internationale COVACTA (article en pre-print) 50 randomisée, en double aveugle a évalué l'efficacité du tocilizumab IV par rapport au placebo chez 452 patients adultes hospitalisés atteints de pneumonie sévère associée à la COVID-19. Cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur l'amélioration de l'état clinique des patients, évalués à l'aide d'une échelle ordinale à 7 catégories à la semaine 4 (critère de jugement principal) versus placebo : OR = 1,19, IC95% = [0,81 ; 1,76], NS, ni sur la mortalité à la semaine 4 (critère de jugement secondaire) : 19,7% versus 19,4% ; différence de 0,3%, IC95% = [-7,6 ; 8,2], NS. L'essai international EMPACTA (article en pré-

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

print)<sup>51</sup> a évalué le tocilizumab versus placebo, en association aux soins standards, chez 389 patients adultes hospitalisés atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie ne nécessitant pas de ventilation mécanique. La proportion cumulée de patients ayant progressé vers la ventilation mécanique ou le décès au jour 28 (critère de jugement principal) a été de 12,0% (IC95% = [8,52 ; 16,86]) dans le groupe tocilizumab contre 19,3% (IC95% = [13,34 ; 27,36]) dans le groupe placebo (HR = 0,56 ; IC95% = [0,33 ; 0,97], p = 0,0360), soit une réduction relative de 44%. En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'impact sur la mortalité à J28 (10,4% versus 8,6% ; différence = 2,0% ; IC95% = [-5,2 ; 7,8], NS) ; le délai médian de sortie d'hospitalisation à J28 (6 jours versus 7,5 jours ; HR = 1,16 ; IC95% = [0,91 ; 1,48], NS) ; et le délai médian d'amélioration clinique à J28 (6 jours versus 7 jours ; HR = 1,15 ; IC95% = [0,90 ; 1,48], NS). L'essai français CORRIMUNO (APHP)<sup>52</sup> a évalué le tocilizumab versus les soins standards chez 130 patients (inclus entre le 31 mars et le 18 avril 2020) atteints de la COVID-19 et ayant une pneumonie modérée ou sévère nécessitant au moins 3 L/min d'oxygène mais sans ventilation ni admission en unité de soins intensifs, avec un suivi de 28 jours. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le co-critère de jugement principal défini par le pourcentage de patient ayant un score supérieur à 5 sur l'échelle OMS-CPS (échelle de progression clinique en 10 points) au jour 4 : 12 patients versus 19 patients (différence médiane du risque absolu = -9,0% ; IC90% = [-21,0 ; 3,1], NS) et la survie sans ventilation à J14 : 24% versus 36% (HR = 0,58 ; IC90% = [0,33 ; 1,00], NS). Aucune différence n'a été observée sur la mortalité à J28 : 7 décès dans le groupe tocilizumab versus 8 décès (HR ajustée = 0,92 ; IC95% = [0,33 ; 2,53] ; NS). L'essai RECOVERY (article en pré-print) a évalué le tocilizumab et soins standards versus soins standards seuls chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et souffrant d'hypoxie (SaO<sub>2</sub> < 92 % dans l'air ou nécessitant une oxygénothérapie) et avec preuve d'une inflammation ([CRP] ≥ 75 mg/L). Le tocilizumab a été administré par voie intraveineuse à la dose de 400 mg à 800 mg selon le poids, avec

possibilité d'une seconde injection 12 à 24h plus tard si l'état du patient ne s'améliore pas. Le critère de jugement principal a été la mortalité à 28 jours, évaluée dans la population en intention de traiter. Entre le 23 avril 2020 et le 24 janvier 2021, 4116 adultes ont été inclus dans l'évaluation du tocilizumab, dont 562 (14 %) patients recevant une ventilation mécanique invasive, 1686 (41 %) recevant une assistance respiratoire non invasive et 1868 (45 %) ne recevant aucune assistance respiratoire autre que l'oxygène. La CRP médiane a été de 143 [IQR 107–204] mg/L et 3385 (82 %) patients ont reçu des corticostéroïdes systémiques lors de la randomisation. Dans l'ensemble, 596 (29 %) des 2022 patients du groupe tocilizumab et 694 (33%) des 2094 patients du groupe soins standards sont décédés dans les 28 jours : RR = 0,86 ; [0,77 ; 0,96] ; p = 0,007). Dans les analyses en sous-groupe, le bénéfice sur la mortalité a été observé chez les patients recevant une corticothérapie systémique concomitante (27 % versus 33 %, RR = 0,80 [0,70 ; 0,90]) mais pas chez ceux sans corticothérapie systémique concomitante (39 % versus 35 %, RR = 1,16 [0,91 ; 1,48]). Les sorties d'hospitalisation à 28 jours ont été plus fréquentes dans le groupe tocilizumab que dans le groupe soins standards : 54 % versus 47 % (RR = 1,22; [1,12 ; 1,34] ; p = 0,0005).

Les auteurs concluent que : « chez les patients hospitalisés pour COVID-19 avec hypoxie et inflammation systémique, le tocilizumab améliore la survie et les autres résultats cliniques. Ces bénéfices ont été observés quel que soit le niveau d'assistance respiratoire et ont été additionnels à ceux de la corticothérapie systémique ».

### ❖ **Casirivimab/Imdevimab :**

Le casirivimab et l'imdevimab sont des **anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre la protéine de surface du SARS-CoV-2, la protéine S**, conçus pour bloquer la fixation et l'entrée du virus dans les cellules humaines.

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

Les résultats d'une analyse intermédiaire d'une étude clinique de phase I/III ayant évalué le casirivimab et l'imdevimab (association REGN-COV2) chez 275 patients non hospitalisés avec COVID-19 ont été publiés. Dans cette étude, les patients ont été randomisés (1: 1: 1) pour recevoir un placebo ou deux doses de REGN-COV2 (2,4 g, soit 1200 mg chacun ou 8,0 g, soit 4000 mg chacun). Les critères de jugement principaux ont été la variation de la charge virale au jour 7 et le pourcentage de patients ayant au moins une visite médicale pour COVID-19 jusqu'au jour. Les différences de réduction de la charge de virale à J7 par rapport au placebo ont été de  $0,25 \pm 0,18$  log<sub>10</sub> copies/ml [-0,60 ; 0,10] dans le groupe 2,4 g, de  $0,56 \pm 0,18$  log<sub>10</sub> copies/ml [-0,91 ; -0,21] dans le groupe 8,0 g et de  $-0,41 \pm 0,15$  log<sub>10</sub> copies/ml [-0,71 ; -0,10] pour l'ensemble des patients traités quel que soit le dosage. **La différence n'a été significative que pour le dosage à 8,0 g.** Le pourcentage de patients ayant eu au moins une visite médicale jusqu'à J29 a été de 3 % dans le groupe REGN-COV2 quel que soit le dosage versus 6 % dans le groupe placebo (différence NS).

En date du 21 novembre 2020, la FDA a octroyé une EUA au casirivimab + imdevimab dans le traitement des patients adultes et pédiatriques à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg atteints d'une **forme légère ou modérée d'une COVID-19** et ayant des résultats positifs du dépistage viral direct du SARS-CoV-2 et **un risque élevé de forme sévère et/ou d'hospitalisation.**

L'EUA comprend également l'utilisation chez les personnes âgées de 65 ans ou plus ou ayant des comorbidités.

Le schéma posologique est une seule perfusion intraveineuse (IV) d'au moins 60 minutes de 1200 mg de casirivimab et de 1200 mg d'imdevimab administrés ensemble. Selon la FDA, cette EUA repose sur un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo chez 799 adultes non hospitalisés atteints d'une forme légère à modérée de

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

COVID-19 (données non publiées). Parmi ces patients, 266 ont reçu une seule perfusion intraveineuse de 2400 mg de casirivimab et d'imdevimab (1200 mg chacun), 267 ont reçu 8000 mg de casirivimab et d'imdevimab (4000 mg chacun) et 266 ont reçu un placebo, dans les trois jours suivant l'obtention d'un test viral SARS-CoV-2 positif. La réduction de la charge virale à J7 (critère de jugement principal) a été plus importante dans le groupe casirivimab et imdevimab que dans le groupe placebo. Pour les patients à haut risque de progression de la maladie, des hospitalisations et des admissions aux urgences sont survenues chez 3 % des patients traités par casirivimab et imdevimab versus 9 % des patients ayant reçu le placebo. Les effets sur la charge virale et les hospitalisations étaient similaires pour les deux dosages.

- ❖ **Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)** : C'est le dernier traitement approuvé par l'OMS (22 avril 2022) dans le traitement de l'infection COVID-19.

Le Paxlovid est indiqué chez les patients ambulatoires adultes ( $\geq 18$  ans) atteints d'une forme non hypoxique (forme bénigne ou modérée) de la COVID-19 exposés à un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère (p. ex., les personnes d'un âge avancé, qui ont des comorbidités, qui ne sont pas vaccinées ou qui sont immunodéprimées).

Le traitement doit être instauré dès que possible après la confirmation d'un diagnostic de COVID-19, idéalement dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes. Bien que des données d'observation sur l'innocuité du ritonavir pendant la grossesse existent, ce n'est pas le cas pour le nirmatrelvir. Dans le cas d'une insuffisance rénale modérée (taux de filtration glomérulaire estimé [DFG] de 30-60 mL/min), la dose est diminuée à 1 comprimé de nirmatrelvir et 1 comprimé de ritonavir, administrés 2 fois par jour. Le nirmatrelvir est contre-indiqué si le DFG < 30 mL/min

- ❖ **Le molnupiravir** : La seule molécule commercialisée au MAROC ;

Il s'agit du premier médicament antiviral par voie orale à figurer dans les orientations sur les traitements contre la COVID-19. Le molnupiravir, au Maroc, a été intégré dans le protocole national, dans la prise en charge thérapeutique des patients ayant au moins un facteur de risque.

Le molnupiravir ne devrait être donné qu'aux patients COVID-19 présentant des formes non-sévères chez qui le risque d'hospitalisation est le plus élevé des les premiers signes cliniques après confirmation de l'infection COVID-19. Cette catégorie recouvre principalement les personnes non vaccinées contre la COVID-19, les personnes âgées, les sujets immunodéficients et les personnes atteintes de maladies chroniques. Ce médicament ne doit être administré ni aux enfants, ni aux femmes enceintes et allaitantes. Les sujets prenant du molnupiravir doivent suivre un programme de contraception et les systèmes de santé doivent garantir l'accès aux tests de grossesse et aux contraceptifs sur le lieu de soins.

La posologie est la suivante : sous surveillance médicale et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes, 4 comprimés de molnupiravir par voie orale (soit 800 mg au total) en 2 prises quotidiennes pendant 5 jours. La mise en place du traitement au plus tôt après l'infection contribue à empêcher l'hospitalisation.

La recommandation actuelle se fonde sur de nouvelles données issues de 6 essais contrôlés randomisés auxquels 4 796 patients ont participé. C'est, à ce jour, le plus vaste ensemble de données sur ce médicament.


## L'OMS recommande le traitement par molnupiravir

**TRAITEMENT ANTIVIRAL**

L'OMS recommande le **molnupiravir** (traitement antiviral) **pour les formes bénignes de COVID-19, uniquement chez les patients les plus à risque d'hospitalisation\***, à l'exclusion des femmes enceintes, des femmes allaitantes et des enfants

Le mécanisme d'action du molnupiravir consiste à altérer l'information génétique virale; l'impact éventuel sur le matériel génétique humain est actuellement inconnu.

Comme il s'agit d'un nouveau médicament, les données de sécurité sont limitées. L'OMS recommande d'assurer une surveillance active de la sécurité de ce médicament, tout en mettant en œuvre d'autres stratégies pour atténuer ses effets néfastes potentiels (notamment en évitant de l'administrer aux jeunes adultes). En raison de ces incertitudes et du manque de données, le molnupiravir ne devrait être administré qu'aux patients atteints de formes bénignes de COVID-19 qui sont les plus à risque d'hospitalisation.



\* Les personnes les plus à risque comprennent celles qui ne sont pas vaccinées, les personnes âgées ou celles qui souffrent d'un déficit immunitaire et/ou de maladies chroniques (p. ex. diabète).  
\*\* changement dans l'ADN d'une cellule entraînant une mutation génétique

<https://www.who.int/fr/news/item/03-03-2022-molnupiravir>

**Figure 29 : Indication du Molnupiravir.**

- Le remdésivir/Le lopinavir /Le ritonavir seul/ La chloroquine / l'hydroxychloroquine/ Les agents immunomodulateurs/ Le plasma convalescent :

Il ne sont plus recommandés d'après les dernières recommandations de l'OMS. (22 Avril 2022).

❖ **Les corticoïdes :**

Les corticoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires qui justifient leurs utilités au cours de la phase inflammatoire de l'infection par la COVID-19. Ils sont recommandés à partir de la deuxième semaine, et seulement pour les formes grave et critique de la maladie.

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).

RECOMMENDATIONS ON COVID-19 THERAPEUTICS

## L'OMS recommande l'administration de corticostéroïdes systémiques pour les formes graves de COVID-19

**RECOMMANDÉ POUR LES FORMES GRAVES**

L'OMS recommande l'utilisation de corticostéroïdes systémiques pour le traitement des patients atteints d'une **forme grave ou critique de COVID-19**

**NON RECOMMANDÉ POUR LES FORMES BÉNIGNES**

Les corticostéroïdes systémiques ne sont pas recommandés chez les patients présentant une forme bénigne ou modérée de COVID-19

Photo : science.thewire.in

<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>

**Figure 30 : Indications de la corticothérapie.**

*a.3. Thérapies adjuvantes :*

❖ **Antibiothérapie : [86]**

Actuellement, l'antibiothérapie n'est indiquée qu'en cas d'une suspicion clinique d'une bactériémie.

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.

RECOMMENDATIONS ON COVID-19 THERAPEUTICS

## L'OMS ne recommande pas l'antibiothérapie chez les patients atteints de formes bénignes ou modérées de COVID-19

à moins qu'il existe une suspicion clinique d'infection bactérienne

**NON RECOMMANDÉ POUR LES FORMES BÉNIGNES OU MODÉRÉES\***

L'OMS **ne recommande pas** l'administration d'antibiotiques à des fins thérapeutiques ou prophylactiques chez les patients atteints de formes bénignes ou modérées de COVID-19,\* à moins qu'il existe une suspicion clinique d'infection bactérienne



**Figure 31 : Antibiothérapie et COVID-19.**

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. [87]

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.

❖ **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.

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 PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> (l'amélioration est particulièrement importante dans le sous-groupe recevant une HBPM à forte dose  $\geq 5000$  unités / jour). [88,89]

Selon les dernières recommandations, une prophylaxie anti-thrombotiques est indiquée dans les formes grave et critique de la maladie Covid-19.

### L'OMS recommande une thromboprophylaxie standard chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19


**THROMBOPROPHYLAXIE**

Chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19, en l'absence d'une indication établie pour augmenter la dose d'anticoagulants, l'OMS recommande d'administrer des anticoagulants aux doses thromboprophylactiques standard plutôt qu'à des doses thérapeutiques\* ou intermédiaires\*\*

\* La posologie thérapeutique d'anticoagulants correspond à la dose utilisée pour traiter la thromboembolie veineuse aiguë  
\*\* La posologie intermédiaire est souvent interprétée comme le double de la dose thromboprophylactique standard

- La coagulopathie\*\*\* est fréquente chez les patients atteints d'une forme grave de COVID-19, et des cas de thromboembolie veineuse et artérielle ont été signalés
- Surveiller les patients atteints de COVID-19 pour détecter tout signe ou symptôme évocateur d'une thromboembolie, tel qu'un accident vasculaire cérébral, une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire ou un syndrome coronarien aigu. En cas de suspicion clinique, appliquer immédiatement les stratégies appropriées de diagnostic et de prise en charge.

\*\*\* Trouble caractérisé par une défaillance de la coagulation sanguine



**Figure 32 : La thromboprophylaxie chez les malades COVID-19.**

❖ **Vitamines et micronutriments :**

- Les micronutriments comme les vitamines D et C ou le zinc sont essentiels au bon fonctionnement du système immunitaire et jouent un rôle fondamental dans le domaine de la santé et du bien-être nutritionnel. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'orientations concernant l'emploi de suppléments en micronutriments comme traitement de la COVID-19.
- L'OMS coordonne les efforts déployés pour développer et évaluer des médicaments appelés à soigner la COVID-19. (OMS)

*a.4. Oxygénothérapie et ventilation mécanique : [90]*

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.

**L'OMS recommande l'administration immédiate d'une supplémentation en oxygène à tout patient qui présente des signes d'urgence**

**OXYGÉNOTHÉRAPIE**

L'OMS recommande l'administration immédiate d'une supplémentation en oxygène à tout patient qui présente des signes d'urgence pendant la réanimation pour atteindre une SpO<sub>2</sub> cible  $\geq 94\%$  et à tout patient présentant une hypoxémie\* sans signe d'urgence (patient hypoxémique stable) pour atteindre une SpO<sub>2</sub> cible  $>90\%$  ou  $\geq 92-95\%$  chez la femme enceinte.

\* Faible taux d'oxygène dans le sang



Photo : OMS

**Figure 33 : Les indications de l'oxygénothérapie.**

*a.5. Autres thérapies : [417982919293]*

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-kB), le montélukast et l'éculizumab, sans preuve d'efficacité pour le moment.

*b. 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.

Les modalités thérapeutiques doivent 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.

*c. 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.

d. Recommandations thérapeutiques de l'OMS:

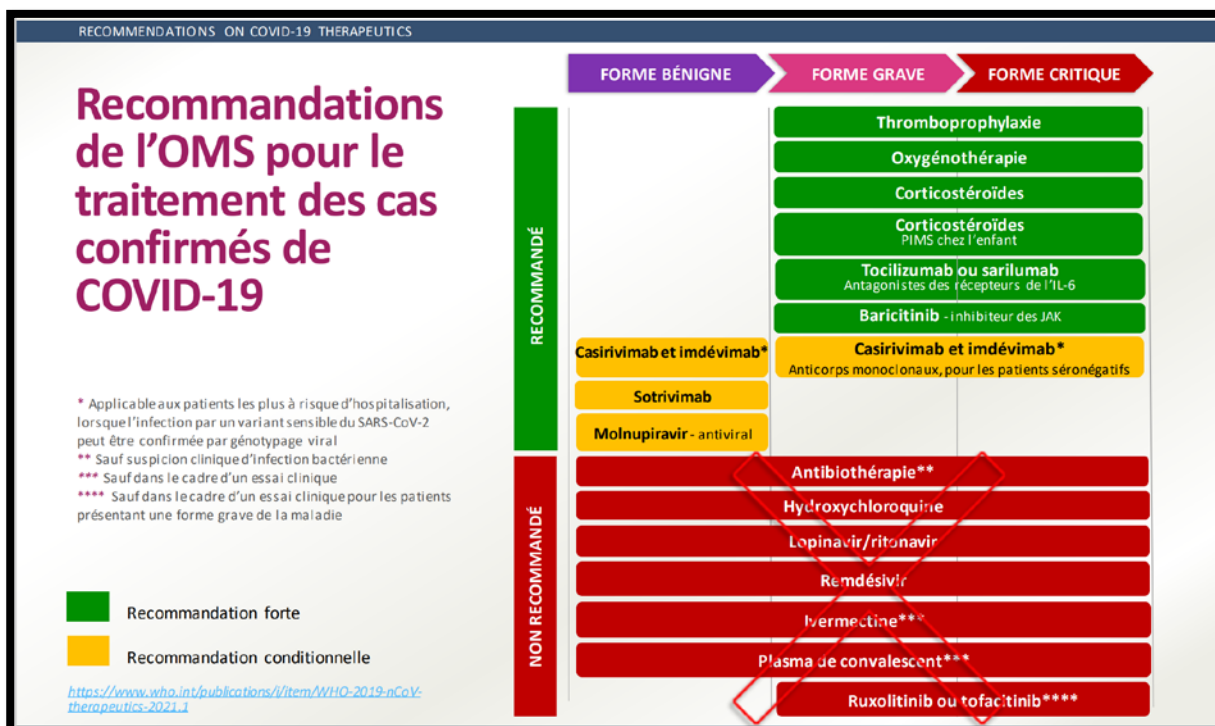


Figure 34 : Les nouvelles recommandations de l'OMS pour le traitement des cas confirmés de COVID-19

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.

Lutte contre COVID 19 :

Depuis la déclaration de la pandémie, de nombreux pays ont pris de strictes mesures d'atténuation des risques pour lutter contre le SRAS-CoV-2. La combinaison de ces mesures

-individuelles et collectives- est la meilleure pratique pour gagner le plus de temps dans la diminution du taux de nouvelles infections. [94]

Prévention individuelle :



**Figure 34 : Mesures de protection contre la COVID-19.**

En cas de transmission communautaire du SRAS-CoV-2, les individus sont généralement encouragés à pratiquer la distanciation sociale en évitant les foules et en maintenant une distance de six pieds (deux mètres) avec les autres lorsqu'ils sont en public. [95]

En particulier, les personnes doivent éviter les contacts étroits avec les personnes malades. Les personnes sont également encouragés à porter des masques lorsqu'elles sont en public.

Les mesures générales suivantes sont en outre recommandées pour réduire la transmission de l'infection :

- Se laver les mains avec diligence, en particulier après avoir touché des surfaces dans les endroits publics. L'utilisation d'un désinfectant pour les mains contenant au moins 60 % d'alcool est une alternative raisonnable. L'importance de l'hygiène des mains a été illustrée par une étude dans laquelle des échantillons de mucus inoculés avec le virus SRAS-CoV-2 cultivé ont été appliqués sur de la peau humaine prélevée lors d'une autopsie(142). Le SARS-CoV-2 est resté viable sur la peau pendant environ 9 heures, mais a été complètement inactivé dans les 15 secondes suivant son exposition à de l'alcool à 80 %.
- Hygiène respiratoire (par exemple, en se couvrant le nez et la bouche de lors de la toux ou de l'éternuement).
- Éviter de se toucher le visage (en particulier les yeux, le nez et la bouche). L'Académie américaine d'ophtalmologie suggère de ne pas porter de lentilles de contact, car elles incitent les gens à se toucher les yeux plus fréquemment. [96]
- Assurez une ventilation adéquate des espaces intérieurs. Cela implique d'ouvrir les fenêtres et les portes, de placer des ventilateurs devant les fenêtres pour évacuer l'air vers l'extérieur, de faire fonctionner les ventilateurs de chauffage/climatisation en continu et d'utiliser des systèmes de filtration HEPA portables.
- Nettoyer et désinfecter les objets et les surfaces qui sont fréquemment touchés. Le CDC a publié des conseils sur la désinfection à domicile. [97]

Ces mesures doivent être suivies par tous les individus lorsqu'il y a une transmission communautaire du SRAS-CoV-2, mais elles doivent être renforcées, en particulier pour les personnes âgées et les personnes souffrant de maladies chroniques.

**Prévention collective :**

---

### ➤ **Distanciation sociale/physique :**

Il est conseillé aux individus de pratiquer la distanciation sociale ou physique dans les espaces intérieurs et extérieurs en maintenant une distance minimale avec les autres personnes extérieures à leur foyer. La distance optimale est incertaine ; aux États-Unis, le CDC recommande une distance minimale de deux mètres [98], tandis que l'OMS recommande une distance minimale d'un mètre [99]. L'objectif est de minimiser le contact rapproché avec une personne infectée, ce qui est considéré comme le principal risque d'exposition au SRAS-CoV-2.

### ➤ **Dépistage dans les milieux à haut risque :**

#### – **Dépistage sériel dans les établissements collectifs :**

Le dépistage de l'infection par le SRAS-CoV-2 au moyen de tests viraux en série est recommandé dans les établissements de soins de longue durée afin d'identifier rapidement les cas et d'isoler les personnes infectées, de mettre les contacts en quarantaine et de prévenir les épidémies[100,101]. Des stratégies similaires ont été employées dans d'autres environnements collectifs, comme les cités universitaires. Certains ont proposé une utilisation plus généralisée des tests en série comme mesure pour ralentir la transmission communautaire. [102,103]

Les tests d'amplification de l'acide nucléique (TAAN) et les tests antigéniques ont tous deux été utilisés pour le dépistage en série. Bien que les tests antigéniques soient généralement moins sensibles que les TAAN, des études de modélisation ont suggéré que si la fréquence des tests est suffisamment élevée, des tests de moindre sensibilité peuvent être utilisés avec succès pour réduire les taux d'infection cumulatifs. [104,105]

L'accessibilité et la rapidité d'exécution sont également des caractéristiques importantes d'un test de dépistage utile.

– **Dépistage avant les événements collectifs :**

Le dépistage rapide avant les événements au moyen de tests antigéniques (et le fait de ne laisser entrer que les personnes dont le test est négatif) a été proposé comme stratégie pour réduire le risque d'épidémies.

Cette stratégie a été testée lors d'un essai randomisé en Espagne, au cours duquel 1 000 adultes ont été invités à assister à un événement musical en salle, ont été dépistés à l'aide de tests antigéniques et moléculaires et, en fonction du résultat, ont été répartis au hasard pour entrer dans la salle ou rentrer chez eux. [106]

Bien qu'il n'y ait eu aucun cas au 8ème jour parmi les participants, contre 2 dans le groupe témoin, l'impact du test antigénique seul est incertain puisque l'événement était bien ventilé et que tous les participants portaient des masques N95.

Les stratégies de dépistage basées sur les tests ont l'avantage d'identifier les infections asymptomatiques ou présymptomatiques. Plusieurs études ont souligné les limites des méthodes de dépistage basées sur les symptômes en raison de la proportion élevée de cas asymptomatiques. [107,108]

**Autres mesures de santé publique :**

Dans le monde entier, les pays ont eu recours à diverses interventions non pharmaceutiques pour réduire la transmission. Outre les mesures de prévention personnelle (par exemple, les masques, l'hygiène des mains, l'étiquette respiratoire et la désinfection de l'environnement), les stratégies de réduction de la transmission comprennent :

- Les ordres de distanciation sociale/physique.
- L'ordre de rester à la maison
- La fermeture des écoles, des sites de réunion et des entreprises non essentielles.

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

- Les interdictions de rassemblements publics.
- La restriction des déplacements avec un contrôle à la sortie et/ou à l'entrée.
- Identification agressive des cas et isolement (séparer les personnes infectées des autres).
- Traçage des contacts et mise en quarantaine (séparer les individus qui ont été exposés des autres).

Ces mesures ont été associées à des réductions de l'incidence de l'infection par le SRAS-CoV-2 au fil du temps, les études épidémiologiques montrant des réductions des cas et, dans certaines situations, des décès liés au COVID-19 après la mise en œuvre de ces mesures d'atténuation. [109,110,111]

La mise en œuvre de ces mesures varie considérablement d'un pays à l'autre ainsi qu'au fil du temps, en fonction des taux d'infection régionaux.

### **Vaccination :**

Les vaccins destinés à prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2 sont considérés comme l'approche la plus prometteuse pour enrayer la pandémie.

La vaccination a pour objectif de protéger la population en réduisant la mortalité et l'impact sociétal et économique du COVID-19. Cet objectif ne peut être atteint que si l'utilisation de vaccins sûrs et efficaces est garantie, afin de couvrir au moins 80% de la population marocaine âgée de plus de 17 ans (estimée à 25 millions).

### **Aperçu du développement du vaccin :**

Comme pour les produits pharmaceutiques, le développement d'un vaccin passe par une évaluation préclinique et quatre étapes cliniques distinctes:[112]

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

- Essais de phase I – Ils sont conçus pour tester l'innocuité du vaccin, bien que l'immunogénicité soit également mesurée ; des études de détermination de la dose sont également souvent incluses.
- Essais de phase II – Ils élargissent le profil d'innocuité et l'évaluation de la réponse immunitaire chez un plus grand nombre de participants.
- Essais de phase III – Ils sont conçus pour déterminer l'efficacité dans la prévention d'un critère d'évaluation prédéfini, généralement une maladie confirmée en laboratoire. L'efficacité du vaccin en pourcentage est la réduction de l'incidence de la maladie chez ceux qui ont reçu le vaccin par rapport à ceux qui ont reçu le produit témoin et est calculée avec la formule suivante :  $[(\text{taux d'attaque chez les non-vaccinés} - \text{taux d'attaque chez les vaccinés}) / \text{taux d'attaque chez les non-vaccinés}] \times 100$ .
- Essais de phase IV – (surveillance post-commercialisation) Etudes en cours après l'approbation et l'homologation du vaccin, afin de surveiller les effets indésirables et d'étudier les effets à long terme du vaccin dans la population.

En règle générale, ces étapes se déroulent de manière séquentielle, et chacune d'entre elles prend plusieurs années pour être achevée. Le développement du vaccin COVID-19 s'est accéléré à un rythme sans précédent, chaque étape se déroulant sur plusieurs mois. De plus, dans le cadre de l'initiative du vaccin COVID-19, les études de phase I et II et de phase II et III ont souvent été combinées, avec une transition transparente d'une phase à l'autre. Néanmoins, les critères de sécurité restent stricts ; les comités de surveillance et de sécurité des données (Data Safety And Monitoring Committees–DSMC), composés d'experts indépendants en matière de vaccins et de promoteurs d'études, évaluent les événements indésirables signalés dans chaque phase de l'étude clinique et approuvent le passage à la phase suivante.

**Cible antigénique :**

Sur la base des données issues des études sur les vaccins contre le SRAS-CoV-1 et le MERS-CoV, ainsi que des observations selon lesquelles les anticorps se liant au domaine de liaison au récepteur RBD de la protéine spike du SRAS-CoV-2 peuvent empêcher l'attachement à la cellule hôte et neutraliser le virus, la protéine spike est devenue la cible antigénique prédominante pour le développement du vaccin COVID19. [113]

**Plateformes vaccinales :**

Les vaccins COVID-19 sont développés à l'aide de différentes plateformes.

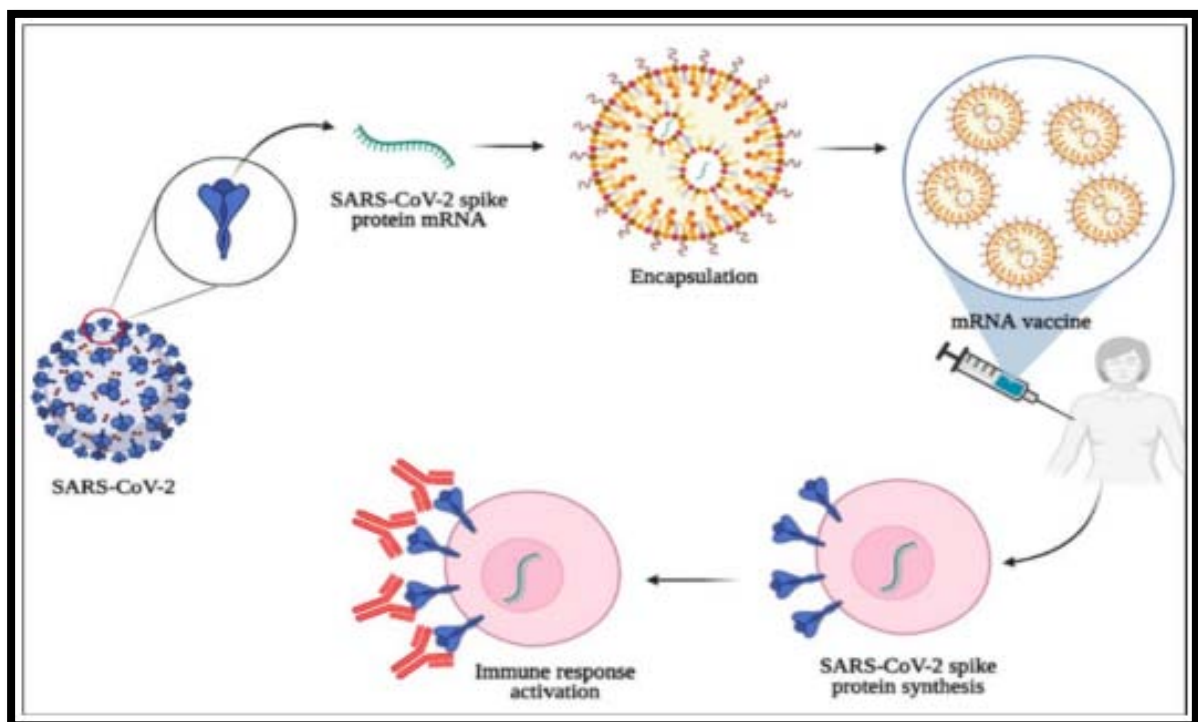
Certains d'entre elles sont des approches traditionnelles, comme les virus inactivés ou les virus vivants atténués, qui ont été utilisés pour les vaccins contre la grippe et la rougeole, respectivement. D'autres approches font appel à des plateformes plus récentes, comme les protéines recombinantes (utilisées pour les vaccins contre le papillomavirus humain) et les vecteurs (employés pour les vaccins contre le virus Ebola). Certaines plateformes, comme les vaccins à ARN et à ADN, n'avaient jamais été utilisées dans un vaccin homologué.

**Vaccins à ARN :**

Les vaccins à ARN ont été les premiers vaccins contre le SRAS-CoV-2 à être produits et représentent une approche vaccinale entièrement nouvelle. Une fois administré, l'ARN est traduit en la protéine cible, qui est censée déclencher une réponse immunitaire (Figure 17). L'ARNm reste dans le cytoplasme de la cellule et ne pénètre pas dans le noyau ; les vaccins à ARNm n'interagissent pas avec l'ADN du receveur et ne s'y intègrent pas. Ces vaccins sont entièrement produits in vitro, ce qui facilite la production.

Cependant, certains de ces vaccins doivent être maintenus à des températures très basses, ce qui complique leur conservation. Les vaccins Moderna et Pfizer/BioNTech sont les premières formulations à avoir obtenu l'autorisation d'utilisation en urgence (EUA) de la FDA et l'approbation conditionnelle de l'EMA. Le mRNA-1273 développé par Moderna (US) est un ARNm encapsulé dans des particules nanolipidiques (PNL) pour exprimer la protéine S complète du SRAS-CoV-2 et est administré par injection IM en deux doses.

De même, Pfizer/BioNTech a développé des vaccins à ARNm encapsulés dans des PNL (BNT162a1, b1, b2, c2). Le BNT162b1 code pour le RBD du SRAS-CoV2, tandis que le vaccin à ARNm BNT162b2 a été conçu pour coder la protéine S dans sa totalité.



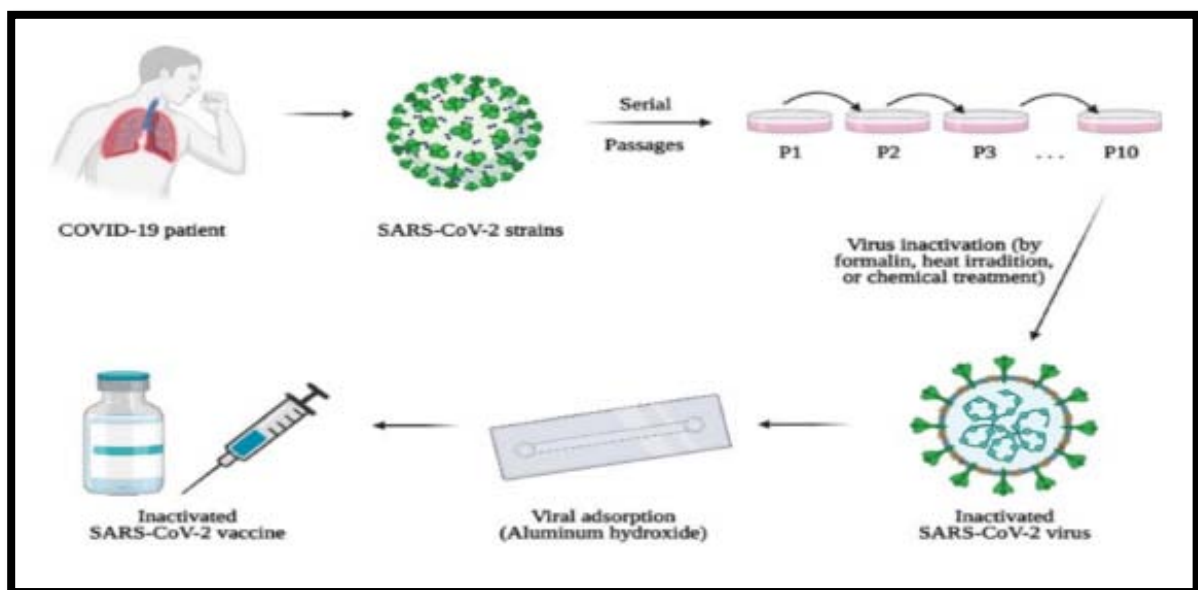
**Figure 35 : Une vue schématique de la conception et du développement de vaccins ARNm contre le SRAS-CoV-2.**

Vaccins inactivés :

Les vaccins inactivés sont produits en cultivant le SRAS-CoV-2 dans une culture cellulaire, puis en inactivant chimiquement le virus. [114,115]

Le virus inactivé est souvent associé à de l'aluminium ou à un autre adjuvant dans le vaccin pour stimuler une réponse immunitaire. Les vaccins inactivés sont généralement administrés par voie intramusculaire. Leur production nécessite un laboratoire de biosécurité de niveau 3.

Plusieurs vaccins à base de virus inactivé ont été conçus pour la prévention du SRAS-CoV-2, notamment celui de Bharat Biotech (Covaxin®) en Inde et ceux de Sinovac et Sinopharm en Chine. (Figure 18) présente une illustration schématique du développement d'un vaccin inactivé contre le SRAS-CoV-2.



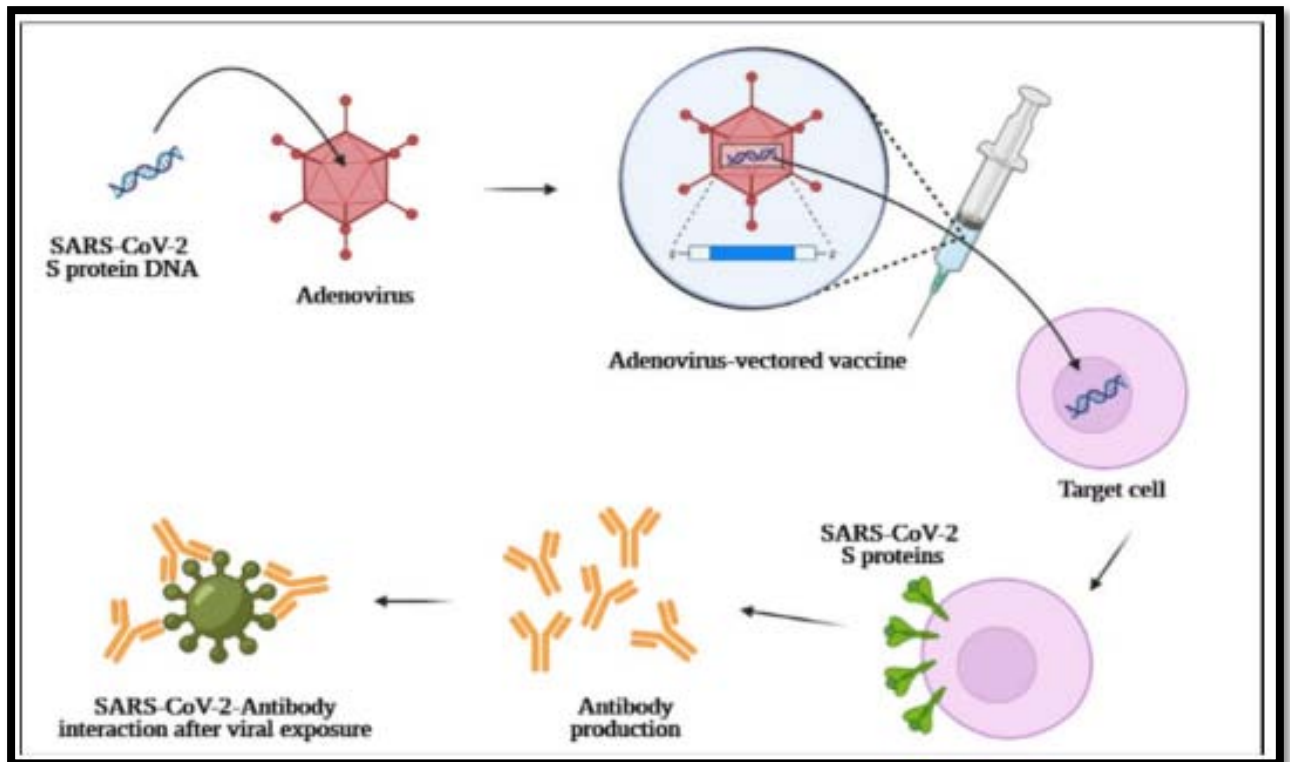
**Figure 36 : vue schématique de la conception et du développement de vaccins inactivés contre le SARS-CoV-2.**

**Vaccins à vecteur adénovirus :**

Les vaccins à vecteur adénovirus sont des stratégies prophylactiques prometteuses contre les infections à COVID-19. Les adénovirus sont des virus à ADN double brin non enveloppés. Ces virus peuvent être considérés comme la cause d'infections humaines non sévères et résolutives, notamment des infections oculaires et des voies respiratoires.

Les vaccins à vecteur adénovirus sont considérés comme des plateformes vaccinales de haute technologie. Ces dernières années, les adénovirus ont été utilisés comme supports appropriés dans le domaine des nanotechnologies pour l'administration de gènes. Afin d'arrêter la réplication virale, les gènes viraux E1 et E3 doivent être omis et remplacés par les antigènes souhaités, notamment les protéines S du SRAS-CoV-2, dans le but de concevoir et de développer un vaccin.

L'avantage le plus important de l'utilisation des adénovirus comme vecteurs pour l'administration de médicaments et de gènes et le développement de vaccins est leur incapacité à s'intégrer dans le génome humain, ce qui garantit la sécurité après administration. Ces vaccins ont le potentiel de délivrer des gènes ciblés aux cellules, ce qui entraîne une transduction efficace des gènes et l'induction d'une réponse immunitaire.



**Figure 37: Vue schématique de la conception et du développement de vaccins contre le SRAS-CoV-2 vectorisés par des adénovirus.**

#### Vaccins protéiques recombinants :

Les vaccins protéiques recombinants sont composés de protéines virales qui ont été exprimées dans l'un des différents systèmes, notamment dans des cellules d'insectes et de mammifères, des cellules de levure et des plantes. Ces vaccins sont généralement administrés par voie intramusculaire. Ils ne nécessitent pas la réplication du virus vivant, ce qui facilite la production, bien que les rendements de production dépendent de la capacité à exprimer la protéine de pointe, qui est variable.

Les vaccins recombinants COVID-19 en cours de développement comprennent des vaccins recombinants à protéine spike, des vaccins recombinants à RBD et des vaccins à particules pseudo-viral (VLP). [116]

Un vaccin protéique contre le COVID19, dont l'utilisation chez l'homme est actuellement autorisée dans 32 pays, est le NVX-CoV2373® (Novavax).

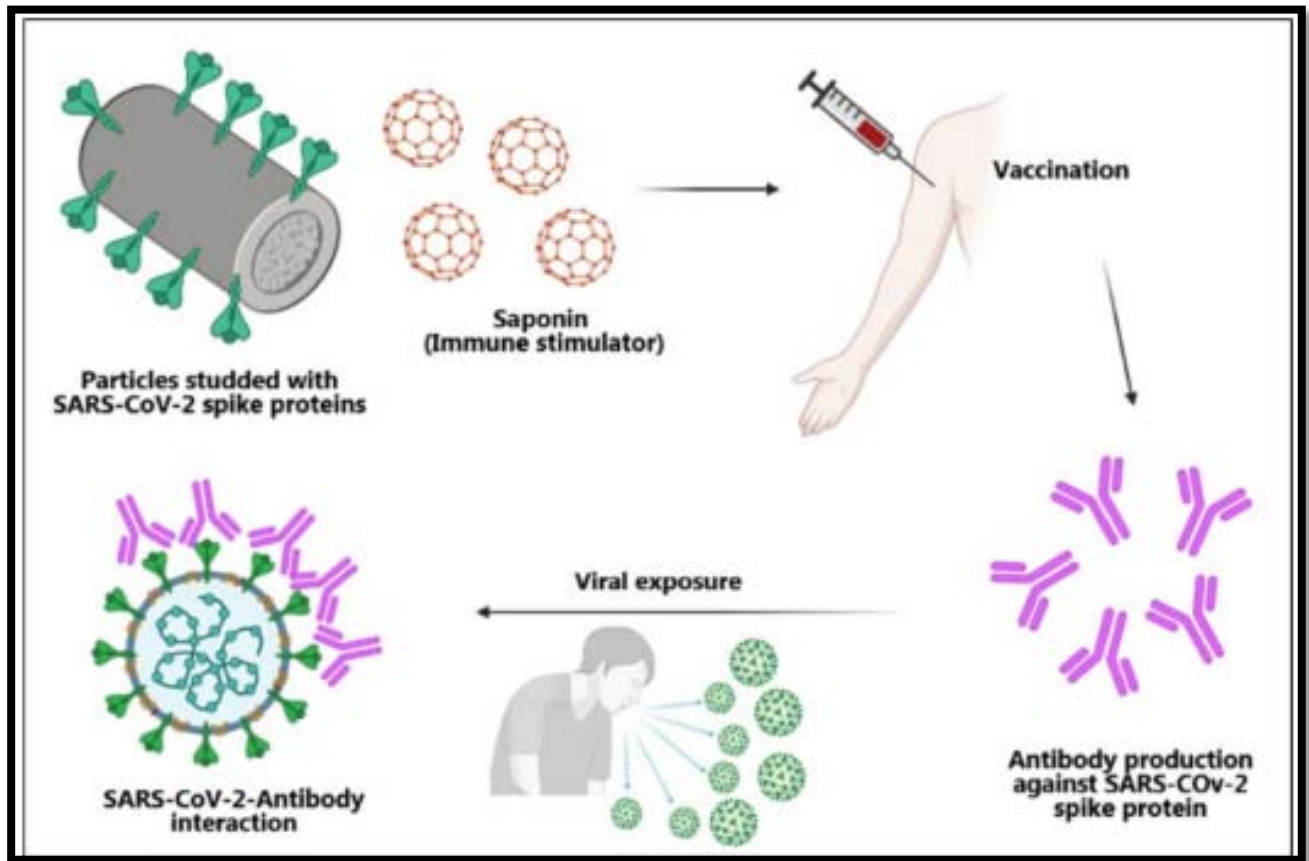


Figure 38: Vue schématique de la conception et du développement du vaccin Novavax COVID-19.

Vaccins approuvés par l'OMS :

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

Il existe plusieurs vaccins COVID-19 dont l'utilisation a été validée par l'OMS. Le premier programme de vaccination de masse a débuté début décembre 2020 et, à la date du 3 janvier 2022, un total de 8 693 832 171 doses de vaccin a été administrées.

Le processus d'inscription sur la liste des utilisations d'urgence (EUL) de l'OMS détermine si l'on peut recommander l'utilisation d'un produit sur la base de toutes les données disponibles en matière de sécurité et d'efficacité et de son adéquation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Les vaccins sont évalués pour s'assurer qu'ils répondent à des normes acceptables de qualité, d'innocuité et d'efficacité en utilisant les données des essais cliniques et les processus de fabrication et de contrôle de la qualité. L'évaluation met en balance la menace que représente la situation d'urgence et les avantages qui découleraient de l'utilisation du produit avec les risques potentiels.

Au 20 Décembre 2021, les vaccins suivants ont obtenu l'EUL : [117]

- ✚ Le **Comirnaty de Pfizer/BioNTech**, le 31 décembre 2020.
- ✚ Les vaccins **SII/COVISHIELD et AstraZeneca/AZD1222**, le 16 février 2021.
- ✚ Le vaccin **Janssen/Ad26.COV 2.S** développé par **Johnson & Johnson**, 12 mars 2021.
- ✚ Le vaccin **Moderna COVID-19 (ARNm 1273)**, le 30 avril 2021.
- ✚ Le vaccin **Sinopharm COVID-19**, le 7 mai 2021.
- ✚ Le vaccin **Sinovac-CoronaVac**, le 1er juin 2021.
- ✚ Le vaccin **Bharat Biotech BBV152 COVAXIN**, le 3 novembre 2021.
- ✚ Et plus récemment le vaccin **NVXCoV2373/ Nuvaxovid**, le 20 Décembre 2021.[118]

Le Maroc, sous les hautes directives de sa Majesté, a commencé précocement une campagne vaccinale dans tout le territoire marocain. Les premiers vaccins auxquels le Maroc a opté, dans un premier temps, étaient les suivants :

- ✓ **Vaccin Sinopharm/CNBG :**

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

- ✓ Vaccin à virus inactivé obtenu par culture d'une souche de ce virus SARS-Cov-2 isolé des malades ;
  - ✓ Virus inactivé doublement par de la bêta-propiolactone, ainsi il perd sa pathogénicité et conserve les principales caractéristiques antigéniques de la capsid du virus, ce qui peut stimuler la réponse immunitaire spécifique du corps humain.
  - ✓ Il est absorbé par 0,5 mg d'hydroxyde d'aluminium pour une dose de 0,5 ml ;
  - ✓ Posologie : Deux doses :J0, J14 ouJ0, J21
- ✓ **Vaccin AstraZeneca :**
- ✓ Un vaccin à vecteur viral non répliquatif est un vaccin dont le virus est dépourvu de gène de reproduction qui ne présente pas de risque infectieux pour l'organisme mais ayant le pouvoir de déclencher une réponse immunitaire.
    - Posologie
  - ✓ 1. Primovaccination

Chez les Personnes âgées de 18 ans et plus :Le schéma de primovaccination par AstraZeneca comprend l'administration de deux doses distinctes de 0,5 mL chacune. La seconde dose doit être administrée entre 4 et 12 semaines (28 à 84 jours) après la première dose. Une dose de rappel (troisième dose) de 0,5 mL peut être administrée aux personnes qui ont terminé le cycle de primovaccination avec AstraZeneca ou avec un vaccin à ARNm contre le COVID-19 autorisé. La troisième dose doit être administrée au moins 3 mois après la fin du cycle de primovaccination.

Toujours, dans sa stratégie de diversifier l'offre de soins au Royaume, à la date du 9 Mars 2021, le ministère de la santé a autorisé les vaccins suivants :

- ✓ **Pfizer-BioNTech :**

- ✓ Il s'agit d'un nouveau type de vaccin à base d'ARN messager (ARNm), qui sont de petites parties d'une substance génétique qui ordonne aux cellules de produire de petites portions de la protéine Spike présente à la surface du coronavirus SARS-Cov-2.
- ✓ La posologie :
  - La primo-vaccination
    - ❖ Chez les Personnes âgées de 12 ans et plus : Pfizer doit être administré par voie intramusculaire, après dilution pour la présentation avec capsule violette, selon un schéma de primo-vaccination en 2 doses (de 0,3 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première dose.
    - ❖ Chez les personnes sévèrement immunodéprimées âgées de 12 ans et plus : Une troisième dose de primo-vaccination peut être administrée par voie intramusculaire au moins 28 jours après la deuxième dose chez les personnes sévèrement immunodéprimée.
  - La dose du Rappel :
    - ❖ Chez les personnes âgées de 12 ans et plus : Une dose de rappel de Pfizer doit être administrée par voie intramusculaire dès 3 mois après la primo-vaccination.
    - ❖ Une dose de rappel de Pfizer peut également être administrée chez les personnes âgées de 18 ans et plus qui ont reçu un schéma de primo-vaccination par un autre vaccin à ARNm ou un vaccin à vecteur adénoviral.
- ✓ **Johnson & Johnson** :
  - ✓ Il s'agit d'un vaccin à « vecteur viral ». Il utilise comme support un autre virus peu virulent, transformé pour y ajouter des instructions génétiques d'une partie du virus responsable du Covid-19. Une fois dans les cellules, une protéine typique

du Sars-CoV-2 est produite, éduquant le système immunitaire à le reconnaître, de la même manière que le vaccin AstraZeneca.

- ✓ Le vaccin Johnson & Johnson est indiqué pour une immunisation active visant à prévenir la covid 19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

→ Posologie :

- ❖ Ce vaccin est réservé aux personnes âgées de 18 ans et plus.
- ❖ Il est administré en dose unique de 0,5 mL par injection intramusculaire uniquement.
- ❖ Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus.
- ❖ Une dose de rappel peut être administrée par voie intramusculaire au moins 2 mois après la primovaccination chez les individus âgés de 18 ans et plus.
- ❖ Une dose de rappel du vaccin Johnson and Johnson peut être administrée en tant que dose de rappel hétérologue après la fin de la primovaccination avec un vaccin à ARNm approuvé contre la covid 19. L'intervalle d'administration de la dose de rappel hétérologue est le même que celui autorisé pour une dose de rappel du vaccin utilisé pour la primovaccination.

**Discussion des résultats :**

**I. Discussion du profil clinique, biologique et radiologique chez l'ensemble des patients :**

Dans un premier temps, nous avons discuté le profil épidémiologique, clinique, paraclinique et thérapeutique de la totalité des patients inclus dans notre série. Dans un second temps, nous avons divisé notre échantillon en fonction de leur évolution afin de déduire les facteurs de mauvais pronostique.

**1. Le profil épidémiologique des patients :**

**A) Sexe :**

- Dans notre étude, on note une nette prédominance Masculine de 75,8% contre 24,2% de femmes, soit un sex-ratio de 3,13. Ceci peut être expliqué par la nature de l'échantillon ; En effet, La majorité des patients hospitalisés dans nos services sont des militaires, ou des membres de leurs familles.
- Plusieurs études concordent avec notre résultat comme le montre le tableau XIV :

**Tableau XIV : Pourcentage de la prédominance masculine selon différentes études.**

<b>Etude</b>	<b>Pourcentage de prédominance masculine</b>	<b>Lieu de l'étude</b>
Zhou et al [119]	62%	China
Zhong et al [120]	65%	
Fang et al [121]	57%	
Huang et al [122]	73%	
Wang et al [123]	60%	
Gao et al [124]	60%	
Thèse de Mme.Elmadkouri	91,8%	HMA - Marrakech

- Cependant, il existe quelques études qui ont conclu à une prédominance féminine (Tableau XV).

**Tableau XV : Pourcentage de la prédominance féminine selon différentes études.**

Étude	Pourcentage de prédominance féminine	Lieu de l'étude
Dang et al [125]	68%	China
Liu et al [126]	67%	
Qian et al [127]	58%	
Thèse de Mr. Daoui	54%	CHR-Hassan II-Agadir

**B) L'âge :**

- La médiane d'âge de notre série de cas était de 62 ans, et la tranche d'âge la plus représentée dans notre série était celle des patients âgés de 60 à 70 ans.
- Au niveau de littérature, il existe une divergence de la médiane d'âge ; elle varie entre 35 et 62,5 (Tableau XVI).

**Tableau XVI : Médiane d'âge selon différentes études.**

Étude	Médiane d'âge	Lieu de l'étude
Liu et al [128]	35	China
Liu et al [129]	38	
Thèse de Mme. Elmadkouri	40	HMA-Marrakech
Chen et al [130]	43,8	China
Xiong et al [131]	53	
Wang et al [132]	56	
Yang et al [133]	59,7	
Chen et al [134]	62	
Peng et al [135]	62	
Shi et al [136]	62,5	

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

- Cet écart entre les valeurs de la médiane d'âge peut être expliqué par les arguments suivant :
  - Période et lieu de l'étude.
  - La pyramide des âges de chaque pays.
  - Les critères d'hospitalisation ; Notamment, l'écart entre la valeur de la médiane d'âge de notre étude et celle menée également à l'HMA durant la période allant du 22 Mars 2020 au 19 Juillet 202, s'explique par l'actualisation des critères d'hospitalisation par le ministère de la santé le 05 Aout 2020.(Annexe 3)

### **C) Comorbidités et habitudes toxiques :**

Le tableau XVII exprime la fréquence des comorbidités et habitudes toxiques rapportée dans différentes études.

**Tableau XVII : Pourcentage des comorbidités selon différentes études.**

	<b>Notre étude</b>	<b>Thèse de Mme. Madkouri</b>	<b>Thèse de Mr. Daoui</b>	<b>Sim et al [137]</b>	<b>Richardson et al [138]</b>
Diabète	33,6%	4,4%	22,14%	9,8%	33,8%
HTA	11,7%	2,8%	18,12%	15,8%	56,6%
Tabagisme	2,5%	12,9%	4%	9%	15,6%
Cardiopathie	12,4%	1,9%	4,36%	3,2%	18%
Pneumopathie	3,9%	1,9%	3,69%	3,8%	17,5%
Néphropathie	4,6%	-	0,33%	1,6%	8,5%
Maladie auto-immune	0,7%	-	0,33%	-	-
Néoplasie	2,8%	-	0,33%	-	6%
Immunodépression	1,1%	-	0,33%	-	1,8%

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

Cette divergence, entre les résultats susmentionnés, et plus précisément entre notre étude et les deux études marocaines, est probablement due à la révision des critères d'hospitalisation à la date du 03 Aout 2020 par le ministère de la santé. (Annexe 3)

### **2. Forme clinique à l'admission :**

- Durant la période de notre étude 57,19% des patients se sont présentés dans une forme clinique modérée.
- Notre résultat discordé avec les autres résultats de littérature, comme le démontre le tableau (XVIII)

**Tableau XVIII : Pourcentage des formes cliniques à l'admission selon différentes études.**

	<b>Notre étude</b>	<b>Thèse de Mme.Madkouri</b>	<b>Thèse de Mr.Daoui</b>	<b>Rahman et al [139]</b>	<b>Sim et al [140]</b>
Bénigne	35,79%	51,6%	78,29%	80%	31,6%
Modérée	57,19%	9,7%	13,61%	-	13,6%
Sévère	6,32%	-	5,95%	15%	3,6%
Critique	0,7%	1,25%	1,67%	5%	1,1%

### **3. Manifestations biologiques :**

#### **A. La PCR :**

La RT-PCR a été réalisée chez tous les patients dans un but de diagnostic positif de l'infection au SARS-CoV-2. Les résultats se sont révélés comme suit :

**Tableau XIX : Résultats du test RT-PCR.**

<b>Résultat de la RT-PCR</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage</b>
Positif	229	88,4%
Négatif	30	11,5%

- L'étude de Wang et al [25] a comparé les performances de la recherche d'ARN viral par RTPCR 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-négatifs. [116]
- La rentabilité des RT-PCR sur selles (29%), sang (1%) et urines semblait insuffisante pour être envisagée en pratique clinique (< 50 %). [117]
- En effet, les résultats de cette étude combinent parfaitement avec les résultats de notre étude ; Les 30 patients qui sont testés négativement par la RT-PCR, ont été dans une forme sévère de l'infection COVID dans 60% des cas. Donc, pour avoir une bonne précision du test RT-PCR, il fallait, tout d'abord, bien choisir la méthode de prélèvement avant de l'envoyer au laboratoire d'analyse.

### **B. L'hémogramme :**

Il n'existe pas de profil typique de l'hémogramme associé à l'infection COVID-19. Néanmoins, certaines anomalies sont fréquemment retrouvées ; Notamment, L'éosinopénie et lymphopénie. [141]

#### **➤ L'hémoglobine :**

- **Une anémie** était notée dans notre étude chez 8,3% des patients.
- L'étude menée à l'HMA de Marrakech a retrouvé une anémie chez 4,2% des patients
- Zhou et al et l'étude menée au CHR Hassan 2 de Agadir ont trouvé l'anémie chez 15 % des patients. [142]
- Dans l'étude menée par Ketfi et al, l'anémie était présente chez 38,7 % des patients. [143]

- **La polyglobulie** était objectivée chez 7 patients soit un pourcentage de 2,3 % des cas. Ceci était proche à celui rapporté par Ketfi et al dont la polyglobulie était présente chez 2,7 % des patients.
- **Globules blancs :**
- Dans notre étude **l'hyperleucocytose** à PNN a été rapportée dans 21,6 % des cas. Dans l'étude menée à l'HMA de Marrakech et celle de Guan et al [144], l'hyperleucocytose à PNN a été retrouvée chez 5,6% et 5,9% des patients respectivement. L'étude de Ketfi et al et l'étude menée au CHR Hassan 2 de Agadir ont retrouvée l'hyperleucocytose à PNN chez 12% des cas. Dans l'étude de Wu et al. 34.5% des cas avaient une hyperleucocytose PNN.
- **La leucopénie** dans notre étude était présente dans 6% des cas. Ce résultat était discordant avec les données de la littérature où la leucopénie était de 10,7 % dans l'étude de Ketfi et al, 33,7 % des patients selon Guan et al et 37,2 % de cas de leucopénie était rapporté par Liu K et al.
- **L'éosinopénie** a été rapportée chez 65% des patients de notre série, ce résultat est supérieur à celui retrouvé dans l'étude menée à l'HMA de Marrakech (25,1%), et inférieure à celui de l'étude menée par Tanni et al [145] où 88% des patients ont présenté une éosinopénie.
- **La lymphopénie** dans notre étude était présente dans 39,3% des cas, Notre résultat est proche de celui de Zhou et al qui était de 40%. Ce résultat est discordant avec d'autres données de la littérature où la lymphopénie était de 83.2% notamment dans l'étude de Guan et al, et 64% des patients selon Wu et al. Dans les deux études marocaines, la lymphopénie était faiblement présente 11,1% et 12%. Cependant, elle était fréquemment retrouvée dans l'étude de Guan et al (83,2%) et celle de Wu et al(64%).
- Cette fréquence élevée de la lymphopénie rapportée dans différents articles de littérature et également dans notre étude, peut être expliquée par l'inflammation systémique au cours de la maladie COVID-19, qui est responsable de la consommation des lymphocytes

T auxiliaires suppresseurs et régulateurs. (Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19.)

### ➤ **Les plaquettes :**

- La thrombopénie a été rapportée chez 17.6% 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%.

### ➤ **Rapport NLR/PLR**

- Le ratio NLR (Neutrophile Lymphocyte ratio) représente le nombre de neutrophiles périphériques divisé par celui des lymphocytes périphériques.
- Le ratio PLR (Plaquette Lymphocyte ratio) représente le nombre de plaquettes périphériques divisé par celui des lymphocytes périphériques.
- La médiane du ratio NLR dans l'ensemble dans notre échantillon était de 4,81. Celle du PLR était de 193,5.
- Nos résultats rejoignent celles de l'étude menée par Li et al, qui a retrouvé une médiane NLR de 4,8 et une médiane PLR de 176,7. [146]
- L'étude menée par Citu et al en Roumanie, a retrouvé une médiane NLR de 9,18 et une médiane PLR de 327. [147]

### **C. Bilan de l'inflammation :**

#### ➤ **CRP :**

- Dans notre étude, la CRP était élevée chez 89,61% des patients. Ce résultat concorde avec les résultats menés par Han et al [148], Wu et al, et Chen et al, qui ont trouvé respectivement 99%, 77% et 64%.
- Cependant, au niveau d'autres études, l'augmentation de la CRP était moins présente. En effet, l'étude de l'HMA Marrakech, l'étude du CHR Hassan 2 Agadir et l'étude de Sim et al., ont retrouvé une CRP élevée chez 36,8%, 45,95%, et 41,6% respectivement.

#### ➤ **LDH :**

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

- Le Taux de la LDH dans notre étude a été augmenté dans 90,2% des patients.
- Notre résultat concorde avec celui de Wu et al. (98%) et Sim et al (99,61%).
- L'étude de Richardson et al. Trouvé un LDH élevé chez 70,3%.
- Un taux élevé de LDH a été faiblement retrouvé dans l'étude de Guan et al (41%) et dans l'étude Zhou et al (13%).
- **La ferritine :**
  - Dans notre étude, une hyperferritinémie a été constaté chez 50,6% des patients. D'autres études ont plus fréquemment enregistré une hyperferritinémie ; Richardson et al ont retrouvé l'hyperferritinémie chez 76% des patients, Wu et al chez 78,5% et Zhou et al chez 80% des patients.
  - Toutefois, dans les deux études marocaines de l'HMA Marrakech et celle du CHR Hassan 2 Agadir, l'hyperferritinémie a été rapporté dans 15,9% et 23,48% respectivement.

### **D. Ionogramme sanguin :**

- **Natrémie et kaliémie :**
  - L'hyponatrémie était présente chez 52,9% de nos patients. La kaliémie était normale dans 62,7% des cas.
  - Nos résultats peuvent être expliqués par :
    - Les signes digestifs de la maladie COVID-19, ainsi que le retard diagnostique.
    - La présence des formes compliquées et des formes critiques (SDRA).
  - Dans la littérature, 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 cas. <sup>149</sup>
- **Glycémie à jeun :**
  - La glycémie à jeun a été effectué seulement chez 19 patients.

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

- 78,9% de ces patients étaient en hyperglycémie. Cependant, seulement 33,6% de ces patients étaient connus diabétiques.
- Ceci est expliqué par différents mécanismes physiopathologiques :
  - 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.

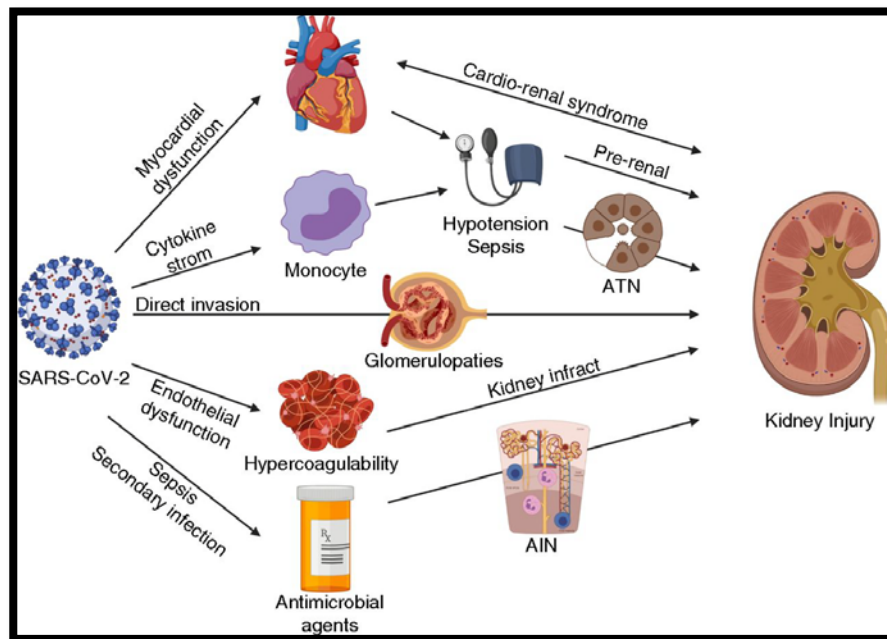
### **E. Bilan hépatique :**

- Dans notre de cas, la majorité des patients (93,1%) ne présentaient pas de cytolyse hépatique.
- Cependant, la cytolys hépatique a été rapporté dans 31% selon l'étude de Zhou, et dans 21.7% selon l'étude Wu et al, et 21.3% dans la cohorte de Guan et al.

### **F. Le Bilan rénal :**

- Dans notre étude, une hypercréatinémie a été rapporté dans 42,9%.
- Sim et al ont retrouvé une hypercréatinémie chez 15,5% des patients, Zhang et al chez 9,4% des patients, et Guan et al chez 1,6% des patients.
- L'insuffisance rénale est fréquemment rencontré lors de l'infection par la COVID-19. Des études chinoises ont rapporté un pourcentage de 0,5% à 29% de perturbation du bilan rénal [150], Alors qu'une étude américaine récente menée à New York portant sur 3949 a trouvé une fréquence d'hypercréatinémie et d'insuffisance rénale proche de la nôtre (46%). [151]

- Le mécanisme de l'atteinte rénale au cours de la maladie COVID-19 est illustré dans la figure (34).



**Figure 34 : Mécanisme de l'atteinte rénale au cours de la maladie COVID-19.**

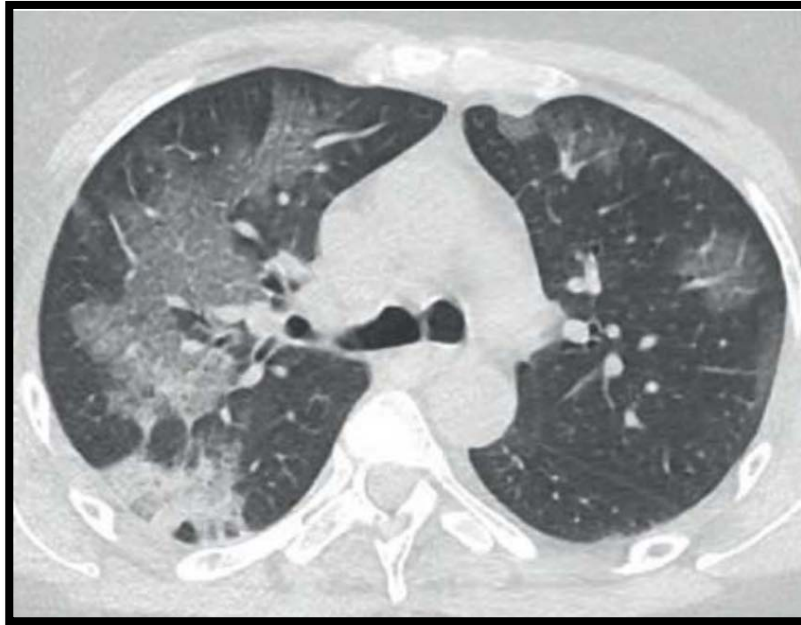
#### **4. Manifestations radiologiques :**

Selon l'OMS, l'utilisation de la TDM thoracique pour le diagnostic du COVID obéit à certaines recommandations [152]:

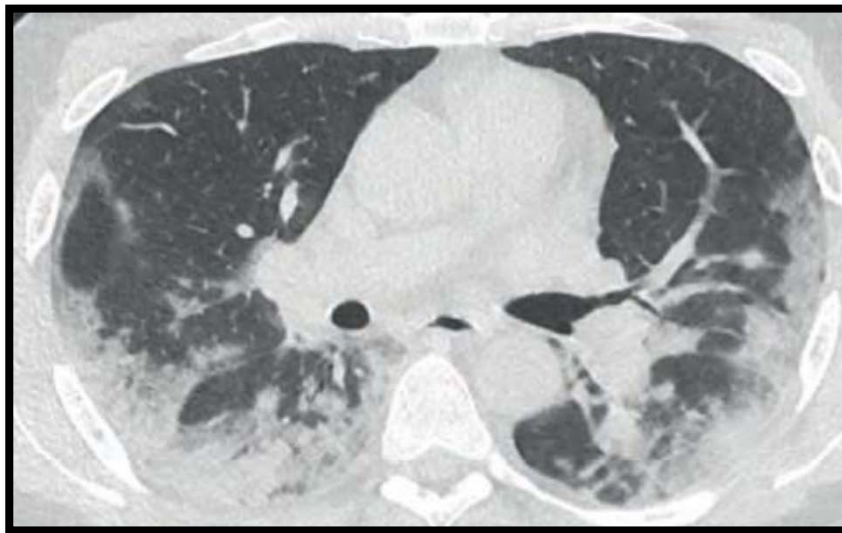
- Pas d'indication à l'utilisation de l'imagerie thoracique chez les contacts asymptomatiques de patients atteints de COVID-19.
- Chez les patients symptomatiques présentant une COVID-19 présumée, l'OMS suggère de ne pas utiliser l'imagerie thoracique pour le bilan diagnostique de la COVID-19 lorsque 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 :

- Le test RT-PCR n'est pas disponible ; ou Le test RT-PCR est disponible, mais les résultats tardent à être disponibles.
- 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 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 trancher entre leur hospitalisation ou leur 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 de la TDM (Figures 35, 36, 37) et leurs caractéristiques les plus souvent retrouvées comprennent [153, 154] :
  - Opacités en verre dépoli (87 %), (opacités Non systématisées, multifocales, bilatérales, et asymétriques),
  - Atteinte bilatérale des lésions (80 %),
  - Distribution périphérique (75 %),
  - Atteinte multi lobaire (89%),

- Topographie postérieure des lésions (80 %)
- Condensations parenchymateuses (33 %)



**Figure 35 : 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 droit.[155]**



**Figure 36 : Association de lésions mixtes (opacités en verre dépoli et condensations) de**

topographie principalement périphérique. [156]



**Figure 37 : 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-pleurale.[157]**

Dans notre étude, le scanner a été demandé chez 214 patients à but diagnostique et pronostique, ce qui concorde parfaitement avec les recommandations de l’OMS. Les lésions scanographiques objectivent dans la majorité des cas (95,8%) une atteinte typique d’une infection à SARS-CoV-2 (CORADS 5) 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. [158]

## **5. Le profil thérapeutique :**

Le traitement de la covid-19 repose sur une prise en charge globale : une confirmation diagnostique par RT-PCR +/- TDM thoracique, une évaluation de la gravité, une prise en charge thérapeutique adéquate préventive et curative.

Les objectifs du traitement sont en fonction de la gravité des cas et sont comme suit :

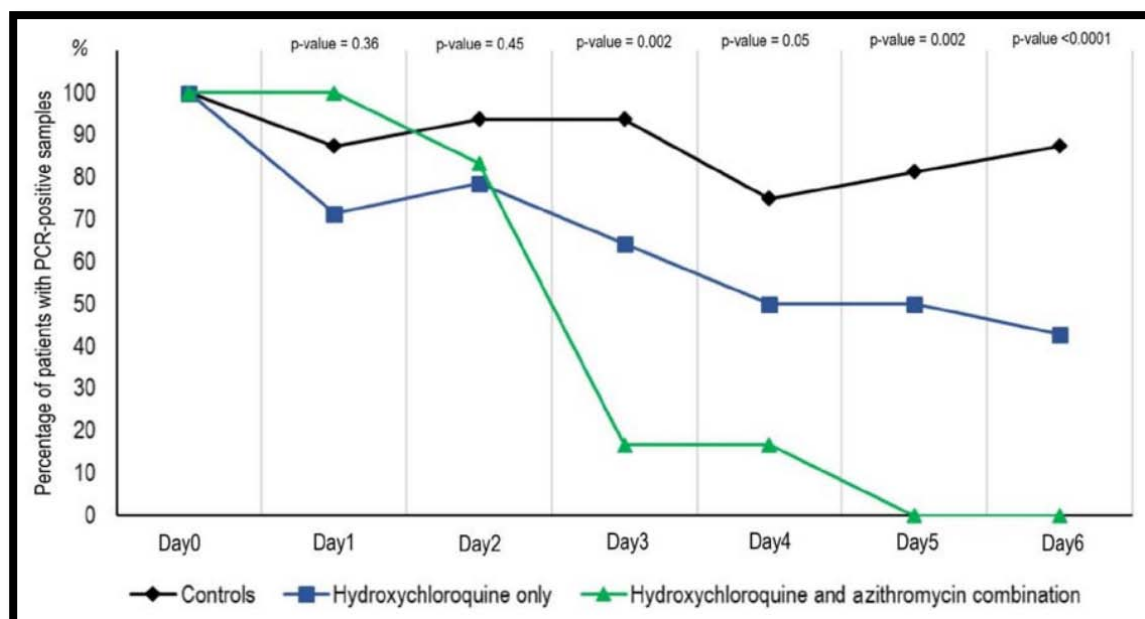
## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

- Obtenir la guérison clinique et biologique.
- Prévenir les éventuelles complications ainsi que le décès.
- Éviter les complications iatrogènes.

Selon les recommandations de l'OMS, les patients confirmés doivent être mis en isolement (soit à domicile ou dans un établissement de soins) et doivent respecter les règles d'hygiène.

Leur prise en charge dépendra de la forme clinique de la maladie. Le recours aux antiviraux, aux immunomodulateurs, à la sérothérapie, à la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, à l'azithromycine et aux antibiotiques n'est pas systématiquement recommandé. La corticothérapie est introduite au cours de la phase inflammatoire de la maladie.

- 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). [159]
- 70% des patients traités par l'hydroxychloroquine étaient guéris biologiquement 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 biologiquement, contre 57,1% des patients traités uniquement par hydroxychloroquine et 12,5% dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ).



**Figure 38: 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-19.**

- Selon l'étude de Derwand et al, 141 patients ont reçu une prescription de trithérapie (Hydroxychloroquine+azithromycine+zinc) pendant 5 jours. [160]
- Le groupe témoins comportait 377 patients COVID-19 confirmés et non traités sur 141 patients traités, 4 (2,8%) ont été hospitalisés, contre 58 (15,4%) du groupe témoin non traité. Un seul cas de décès soit 0,7% des cas, a été rapporté dans le groupe traité, contre 13 patients (3,4%) dans le groupe non traité. Aucun effet secondaire cardiaque n'a été observé. L'administration précoce de la trithérapie a été associée à une diminution significative des hospitalisations.
- Dans l'étude rétrospective de Lagier et al [161], 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  $\geq$  10 jours (OR : 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 82% des cas par voie orale associé à la vitaminothérapie chez tous les patients de la série avec une bonne évolution des patients.
- Dans l'étude rétrospective de la série de Guan et al, portant 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%) des patients ont nécessité l'oxygénothérapie (48.8% seulement par des lunettes). Dans l'étude rétrospective de la série de Guan et al, 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 initiée chez les patients présentant une atteinte sévère de la maladie plus que les patients qui présente une forme bénigne à modérée (ventilation non invasive, 32,4% contre 0%; ventilation invasive, 14,5% vs 0%).
- Dans notre étude 58,4% des patients ont nécessité une oxygénothérapie, l'antibiothérapie a été introduite chez 227 patients (80,5%), la corticothérapie dans 223 cas (79,1%), l'anti coagulation a été administrée chez 230 patients (81,6%). Le traitement anti-agrégant a été indiqué chez 14 patients (4,9%).
- La vitaminothérapie a été introduite chez presque tous les patients (99,3%) de notre série. L'étude d'Annweiler al (125) 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. [162]

## **II. Discussion du profil clinique, biologique et radiologique des patients en fonction de leur évolution :**

- 85,66% de nos patients ont évolué favorablement et ont été déclarés sortants
- 14,33% ont évolué défavorablement ; Certains ont nécessité un transfert en réanimation, et d'autres sont décédés.
- Dans le but de relever les facteurs d'une mauvaise évolution, nous avons comparé les caractéristiques, épidémiologique, clinique et paracliniques des deux groupes.

### **1. Age et sexe :**

- Dans notre étude, Aucun patient âgé de 20 à 40 n'a évolué défavorablement. Tandis que 82% des patients ayant évolué défavorablement étaient âgés de 50-60 ans
- Dans la partie analytique de notre étude, la variation de l'âge chez les patients de notre série n'influence pas l'évolution de la maladie ( $p=0,400$ ), ainsi que l'âge selon notre analyse statistique n'est pas un FDR d'une évolution défavorable de la maladie (OR= 1,00).
- Cependant, nombreuses études analytiques sur la COVID-19 ont démontré que l'âge avancé et le sexe masculin sont des facteurs associés aux formes sévères de la maladie. [163,164,165,166]
- Dans une étude américaine 83,3% des patients ayant nécessité une ventilation mécanique invasive étaient des hommes, Parmi eux, une portion significativement importante qui ont pu sevrés de la ventilation mécanique avec succès sont des jeunes. [167]
- Dans une étude chinoise menée sur un échantillon de 79 394 patients, les patients âgés de moins de 30 ans et ceux âgés de plus de 59 ans avaient 0,6 et 5,1 fois plus de risque de décéder après le développement des symptômes respectivement.
- Quant au sexe, on note une prédominance masculine dans les deux groupes, ceci peut être expliqué par la nature de notre échantillon (militaire).

- Plusieurs facteurs expliquent la prédominance masculine et de l'âge avancé chez les patients qui évoluent défavorablement. (Voir figure 39)

## **2. Comorbidités et habitudes toxiques :**

### ➤ **Diabète :**

- Dans notre étude, la fréquence du diabète chez les patients ayant évolué défavorablement était de 41,5%. L'analyse statistique dans notre étude a montré que le diabète n'est pas un FDR d'une évolution défavorable (OR = 0,00).
  - Le diabète est une comorbidité courante chez les patients COVID-19. Il est suggéré d'être un facteur de risque de cas graves et mortels de COVID-19. [168]
  - Une méta-analyse a montré que les patients diabétiques atteints de la COVID-19 avaient un risque plus élevé (OR : 2,96 ; IC à 95 % : 2,31-3,79) de maladie grave ou de décès [169], et un taux plus élevé d'admission aux soins intensifs. [170]
  - Dans une étude de cohorte des patients COVID-19 de la ville de New York (États-Unis), ceux atteints de diabète avaient un risque accru d'hospitalisation (OR : 2,24 ; IC à 95 % : 1,84-2,73) et de développer des formes graves (OR : 1,24 ; IC à 95 % : 1,03-1,50) <sup>171</sup>.
  - Une autre méta-analyse a démontré que les OR du diabète pour l'admission en USI et la mortalité étaient de 2,79 (IC à 95 % : 1,85-4,22) et de 3,21 (IC à 95 % : 1,82-5,64), respectivement . [172]
- De plus, les patients diabétiques infectés au SARS-CoV-2 et déséquilibrés avant l'admission avaient un risque plus élevé de décès. [173,174]
- Une autre étude a montré que les patients souffrant d'hyperglycémie à l'admission avaient un taux plus élevé risque de complications composites (admission en USI, ventilation mécanique et décès), avec un OR de 5,47 (IC à 95 % 1,56-19,82). [175]
  - L'hyperglycémie pendant le traitement à l'hôpital était un facteur de risque de décès chez les patients atteints de COVID-19 sévère (HR 1,8, IC à 95 % 1,1-2,8)<sup>58</sup> ; de plus, les individus atteints de diabète d'apparition récente pendant l'hospitalisation présentaient une mortalité plus élevée (HR : 9,42 ; IC à 95 % : 2,18-40,7) que ceux souffrant

d'hyperglycémie (HR : 3,29 ; IC à 95 % : 0,65–16,6) ou de diabète (HR : 4,63 ; IC à 95 % : 1.02–21.0) [176].

- En effet, l'expression d'ACE2 qui est le récepteur d'entrée de SARS-CoV-2, est augmenté chez les patients diabétiques de type 2 dans les poumons et d'autres tissus [177]. Cette régulation est associée à l'inflammation chronique, à l'activation des cellules endothéliales et à la résistance à l'insuline qui aggrave la réponse inflammatoire et conduit à un dysfonctionnement de la barrière alvéolo-capillaire. [178]

En résumé, selon les revues de littérature, l'évolution clinique et le pronostic de la COVID-19 chez les patients diabétiques est nettement plus grave.

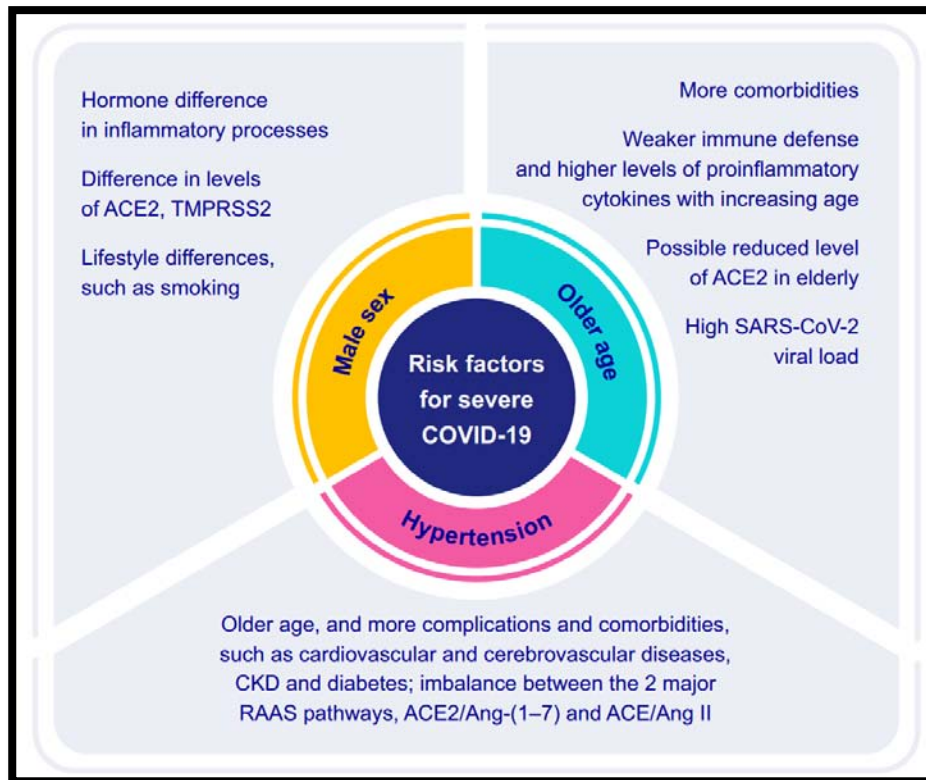
### ➤ L'HTA :

- La fréquence des patients hypertendus dans notre étude est de (), L'analyse statistique menée dans notre étude a montré que l'HTA était un facteur de risque d'une évolution défavorable (OR=1,56).
- Selon différentes études, L'hypertension artérielle a été plus fréquemment observée chez les patients atteints de COVID-19 sévère par rapport aux patients non sévères.[179]
- Wang et al ont rapporté que la prévalence de l'hypertension était significativement plus élevée chez les patients COVID-19 nécessitant des soins en USI (58,3 % contre 21,6 % ; P < 0,001). [180]
- Cependant, la prévalence de l'hypertension est élevée chez les personnes âgées et ce facteur de confusion doit donc être exclu.
- Li et al ont constaté que l'hypertension était un facteur de risque indépendant pour le COVID-19 sévère (OR : 2,01 ; P = 0,003)
- Huang et al ont montré que l'OR de l'hypertension était de 1,562 (P = 0,092) et 1,262 (P = 0,458) dans l'analyse multivariée de la gravité et de la mortalité, respectivement. [181]
- Il y avait une variation significative entre l'hypertension et la gravité de la COVID-19. Le Centre de contrôle et prévention des maladies (CDC) stipule que les patients hypertendus pourraient être à risque accru d'une maladie sévère à critique de la COVID-19. [182]

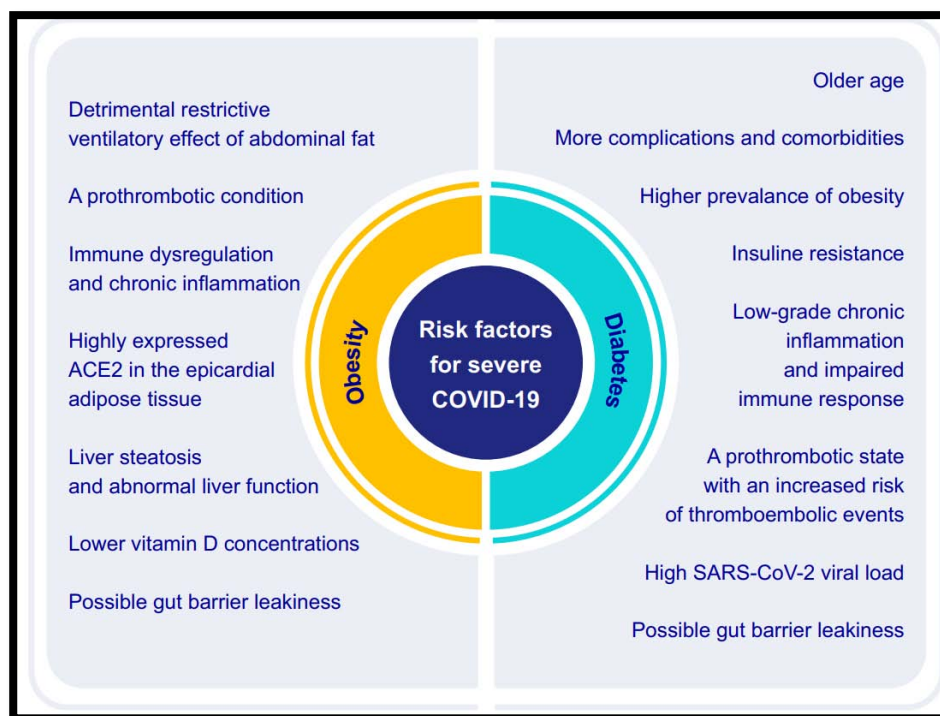
## **Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech**

---

- Dans une étude rétrospective incluant 803 patients, une pression artérielle systolique moyenne élevée et un rapport de la pression artérielle systolique/diastolique élevée, pendant l'hospitalisation, étaient indépendamment associées à la mortalité, à l'admission aux soins intensifs. [183]
- Le contrôle insuffisant de l'HTA est un risque majeur de décès par maladie cardiovasculaire, et il l'est pour la COVID-19 également. [184,185]
- De plus, l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour le traitement des patients hypertendus et atteints de la COVID-19 était associé à un faible risque de mortalité par rapport à ceux non traités par cette classe thérapeutique. [186]
- Une autre étude a montré que les patients auxquels on avait prescrit l'inhibiteur de l'enzyme de conversion pendant au moins 6 mois avant l'infection par le SARS CoV-2, n'étaient pas associés à une mortalité plus élevée. [187]
- D'autres médicaments antihypertenseurs ont été également non associé à la mortalité de COVID-19 chez les patients souffrant d'HTA préexistante. [188]



**Figure 39: Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'aggravation de la maladie COVID-19 chez les sujet masculins, les sujets âgés, et les sujets hypertendus.**



**Figure 40: Mécanismes physiopathologiques de l'aggravation de la maladie COVID-19 chez les sujets diabétiques et chez les obèses.**

➤ **Maladies Cardio-vasculaires :**

- Dans notre étude la fréquence des maladies cardio-vasculaires chez les patients qui ont évolué défavorablement était de (14,6%). Selon notre partie analytique de l'étude, les comorbidités cardio-vasculaires ne constituent pas un FDR d'une évolution défavorable de maladie (OR=0,00).
- Les patients atteints des maladies cardiovasculaires étaient plus à risque de développer le COVID-19, surtout dans sa forme sévère. Ces patients étaient cinq à dix fois plus exposés au risque de décès. Les manifestations cardiaques, de novo, étaient dominées par les lésions myocardiques aiguës, définies par une élévation significative des troponines cardiaques. Celles-ci se produisaient chez 7 à 17% des patients hospitalisés. La présence d'une nouvelle lésion cardiaque chez les patients atteints du COVID-19, était constamment associée à un mauvais pronostic. [189]

### ➤ **Pneumopathies :**

- Chez les patients qui ont évolués défavorablement dans notre étude, 2,4% des patients avaient une pneumopathie. Dans notre analyse statistique les pneumopathies constituaient un FDR important de l'évolution de la maladie (OR=5,26), mais leur variation statistique n'est pas significative ( $p=0,58$ ).
- L'étude de Jianfeng xie et al [190], de Yan Deng et al [191], de Fei Zhou et al [192], Yifei Chen et al [193], ont retrouvés une fréquence de pneumopathies de 10%, 20%, 7%, 8% respectivement, chez les patients qui se sont compliqués.
- Selon l'étude de Muller et al, les pneumopathies figurent parmi les comorbidités les plus pourvoyeuses d'une évolution défavorable. [194]

### ➤ **Néphropathies :**

- Dans notre série de cas 12,2% des patients qui ont évolué défavorablement, avaient une néphropathie. Les néphropathies n'étaient pas un FDR (OR=0,00) dans l'évolution défavorable de la maladie COVID-19 dans notre étude.
- Selon l'étude de Williamson et al, les patients suivis pour une maladie rénale chronique ont plus de risque de faire une maladie COVID-19 sévère. La sévérité de la maladie COVID-19, selon la même étude, est inversement proportionnelle au débit de filtration glomérulaire. [195]

### ➤ **Néoplasies :**

- Dans notre série de cas, 4,9% des patients qui ont évolué défavorablement avaient un néoplasie. Néanmoins, notre analyse statistique des résultats de l'étude a conclu que les Néoplasies ne constituait pas un FDR (OR=0,00) dans l'évolution défavorable de la maladie.
- Dans une étude anglaise, de Russel et al, portant sur 300 patients COVID+ et suivis pour un néoplasie, 29% des patients ont développé une forme sévère, et 24% des patients sont décédés. [196]

- Selon une étude suisse, de Addeo et al, les patients atteints de néoplasies semblent plus susceptibles de développer une infection grave et mortelle par la COVID-19. Cela pourrait être attribué soit à l'immunosuppression, soit à l'atteinte pulmonaire sous-jacente. Les patients atteints d'un cancer hématologique et ceux qui reçoivent un traitement de chimiothérapie peuvent être les plus à risque en raison d'une immunosuppression accrue. [197]

### ➤ **Immunodépression :**

- Dans notre étude, 4,9% des patients qui ont connu une suite défavorable avaient une immunodépression.
- Selon l'étude de Harter et al, les patients suivis pour une immunodépression et qui sont traités par les antirétroviraux, semblaient ne pas avoir développé une forme grave de la COVID-19 par rapport aux autres comorbidités.
- Une étude de Minotti et al avait conclu également au bon pronostic des malades en immunodépression virale et traités par les antirétroviraux.
- Une méta-analyse de Gao et al sur plusieurs études a conclu à un résultat contrariant les deux études précédentes. Selon cette dernière, l'immunodépression primaire et secondaire est un facteur prévoyeur d'évolution défavorable de la maladie. (Gao et al méta-analyse).

### **3. Manifestations biologiques :**

#### **A) L'hémogramme :**

- L'hémoglobine :
  - Dans notre étude 12,2% des patients ayant eu une évolution défavorable étaient anémiques. Les variations statistiques de l'hémoglobine ne se sont pas révélées significatives. Ainsi que l'anémie n'est pas un FDR d'une mauvaise évolution.
  - L'étude chinoise de Tao et al traitant l'association entre la sévérité de la COVID-19 et la survenue de l'anémie chez une cohorte de 222 patients, a retrouvé 35,5% de sa population anémique, un pourcentage augmenté par rapport à celui de notre étude. [198]

- Lopez Escobar et al, ayant traité 2088 patients a retrouvé une médiane d'hémoglobine de 13,5g/dl [1.19-1.48] chez le groupe des non survivants contre 13,9g/dl [1.28-1.50] chez les survivants. Le taux d'hémoglobine a été corrélé à la survenue de mortalité hospitalière dans cette étude. Ce résultat rejoint celui de notre étude ; la médiane d'hémoglobine chez les patients qui ont évolué défavorablement était de 13,3 contre 13,6 chez les patients ayant bien évolué. [199]
- Quoique peu traitée dans la littérature, l'anémie peut être corrélée à la sévérité de la COVID-19(39). Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cela. D'abord, le SARS-CoV-2 en interagissant avec l'hémoglobine, attaque l'hème et provoque une hémolyse. Ensuite, le SARS-CoV-2 peut mimer l'action de l'hepcidine en stimulant le taux de ferritine circulant et tissulaire, ce qui induit une diminution du fer sérique et donc une diminution de l'hémoglobine. En conséquence, l'hypoxie est installée car le transport de l'O<sub>2</sub> par l'hémoglobine est défectueux, et l'hyperferritinémie favorise le stress oxydatif ainsi qu'une réponse inflammatoire exagérée responsable de l'orage cytokinique. [200,201]

➤ **Globules blancs :**

• **Polynucléaires :**

- Dans notre étude la leucocytose a été considérée comme un facteur de risque d'une évolution défavorable ( $p=0,030$ ,  $OR=1,6$ ). Elle était également sensible à prévoir une évolution défavorable ( $AUC=0,58$ ).
- Cette leucocytose était plus prononcée chez les patients gravement malades par rapport aux autres patients. La médiane des leucocytes chez les patients qui ont évolué défavorablement était 10750 contre 7236 chez la population qui a évolué favorablement.
- Plusieurs études rejoignent nos résultats analytiques. [202,203,204,205]
- D'où on peut déduire que l'inflammation chez les patients gravement malades était plus importante. Une méta-analyse a également montré que les patients COVID-19

dans la phase sévère avaient un taux de leucocyte plus élevé par rapports aux patients dans un stade modéré ou bénin. [206]

- Un taux de neutrophile augmenté a été rapporté également dans les cas compliqués et critiques dans différentes études.
- L'éosinopénie a été également rapportée dans différents articles de littérature comme étant associée à une évolution défavorable de la maladie COVID-19.

### ➤ **Lymphocytes :**

- Dans notre série cas des patients ayant évolué défavorablement, chez 65,9% des patients on notait une lymphopénie. Ses variations statistiques sont significatives ( $p=0,003$ ). Cependant, la lymphopénie n'est pas retenue comme FDR prédicteur d'une mauvaise évolution de la maladie ( $OR=0,96$ ) ni sensible a la prévoir ( $AUC=0,21$ )
- Cependant, selon plusieurs études, une diminution soutenue du nombre de lymphocytes du sang périphérique est un indicateur précoce des patients atteints de forme grave de la maladie COVID-19. [207,208,209,210]
- La diminution du nombre de lymphocytes pourrait être causé par l'attachement viral, l'immunité contre les médiateurs inflammatoires ou l'exsudation des lymphocytes circulants dans les tissus pulmonaires inflammatoires. [211]
- Plusieurs études ont également signalé que la maladie COVID-19 grave était significativement associée à un déclin prononcé du nombre absolu de lymphocytes, par rapport aux cas bénins.[212,213]

### • **Plaquettes :**

- Dans notre étude, 26,8% des patients, dont l'évolution était défavorable, présentaient une thrombopénie, sans que cette thrombopénie ne soit ni statistiquement significative ( $p=0,248$ ), ni un FDR d'une mauvaise évolution ( $OR= 1,000$ , IC à 95%[0,773-1,293]).
- Une faible numération plaquettaire a été fréquemment observée chez les patients COVID-19, en particulier chez les patients présentant un stade compliqué ou critique. [214,215]

- Comme dans d'autres infections virales, la réduction de la production de plaquettes, l'augmentation de la destruction et de la consommation de plaquettes peuvent contribuer à la thrombocytopénie, comme proposé par Xu et al. [216]
- Chez les patients gravement malades, des lésions hépatiques pourraient, en outre, contribuer indirectement à l'exacerbation de la thrombopénie.
- **Ratio NLR/PLR :**
  - La médiane du ratio NLR de la population qui a évolué défavorablement est de 10,5 contre un ratio de 4,3 chez celle ayant connu une évolution favorable.
  - Les variations du NLR était statistiquement significatives ( $P=0,000$ ), avec la meilleure sensibilité à prévoir une mauvaise évolution de la maladie ( $AUC=0,69$ ). Selon, l'analyse multivariée, le rapport NLR est n'est pas considérée comme un facteur de risque d'une mauvaise évolution défavorable de la maladie ( $OR=0,006$ ).
  - Les variations du PLR était statistiquement significatives ( $P=0,000$ ), avec la meilleure sensibilité à prévoir une mauvaise évolution de la maladie ( $AUC=0,57$ ). Le rapport PLR est considérée comme un facteur de risque d'une mauvaise évolution défavorable de la maladie ( $OR=1,299$ ).
  - Selon la Cohorte romaine, de Citu et al, les ratio NLR et PLR avaient la plus grande spécificité à prédire l'évolution défavorable des patients.
  - L'étude de Rigolo et al, et Celle de Tatum et al, mettent plus en valeur le rôle prédicteurs des deux dits ratio. Selon les deux études, les patients ayant eu une évolution favorable avaient un NLR, et PLR inférieur à celui des patients qui ont séjournés en réanimation ou de ceux qui sont décédés.
  - La méta-analyse de Chan et Rout, incluant 5386 patients, a conclu que les ratios NLR/PLR sont des facteurs de risque indépendants de la sévérité de la maladie COVID-19. Ce qui reconforte les résultats de notre étude. [217]

**B) Bilan inflammatoire :**

➤ **CRP :**

- Dans notre étude, tous les patients ayant évolué défavorablement avaient un taux de CRP élevé. La médiane de la CRP dans ce groupe de patients était de 151. Les variations statistiques de la CRP étaient significatives ( $p=0,03$ ). Ainsi que la CRP, selon nos résultats, est un facteur de risque indépendant de l'évolution de la maladie.
- Selon la littérature, des taux élevés de CRP sérique sont des marqueurs clés de la progression de la maladie et un facteur de risque important de la maladie COVID-19 sévère. Son taux augmenté est également indicatif d'un orage cytokinique en développement chez les patients COVID-19. [218,219]
- Dans l'étude de Yao et al porté sur 989 patients à Wuhan, un taux de CRP plus élevés a été observé chez les patients COVID-19, par rapport aux témoins (27,4[8,9–66,8] mg/L vs 3,1 [3,1–14,8] mg/L). [220]
- Dans l'étude de Soraya et al, il a été rapporté qu'une valeur seuil de CRP de 34,67 mg/L (sensibilité 82,3 %, spécificité 73 %) peut discriminer une maladie COVID-19 sévère d'autres formes cliniques de la maladie même par rapport aux D-dimères. [221]

➤ **LDH :**

- Chez 96,8% de nos patients ayant évolué défavorablement, le taux de la LDH était augmenté.
- Des taux sériques élevés de LDH ont été largement rapportés dans les cas de la COVID 19 et étaient principalement plus élevés chez les patients sévères. [224]
- Selon la méta-analyse de Liu et al, la valeur moyenne de la LDH chez les patients sévères était 1,54 fois plus élevée que dans les cas non graves. La corrélation positive entre les niveaux croissants de LDH et d'IL-6 et la gravité de la maladie ( $r = 0,749$ ,  $P < 0,001$ ) en fait un biomarqueur candidat précieux pour le suivi des patients atteints de COVID-19 sévère. [225]

- En effet, selon l'étude de Wu et al, un taux élevé de la LDH est significativement lié au développement d'un SDRA (HR : 1,61 ; IC à 95 % : 1,44-1,79) et de mortalité (HR : 1,30 ; IC à 95 % : 1,11-1,52). [226]
  - Selon l'étude de Yan et al, la LDH était le biomarqueur le plus sensible au développement d'une forme grave de la maladie.
  - D'après l'étude de Zeng et al, un déclin précoce de la LDH peut être lié à une meilleure évolution de la maladie. [227]
  - Ainsi en la mesurant à l'admission elle aura une plus grande valeur prédictive pour le risque des patients plutôt que pendant la complication de la maladie. Par conséquent, la LDH est raisonnablement considérée comme un biomarqueur précieux pour les patients COVID-19 graves et critiques.
- **Ferritinémie :**
- Des taux élevés de ferritine sérique étaient associés à la mortalité et le développement de résultats graves dans la maladie COVID-19.
  - Dans notre étude, les variations statiques n'ont pas été significatives ( $p=0,508$ ). Ainsi qu'elle n'est pas un facteur de risque d'une mauvaise évolution de la maladie (OR= 0,914). Cependant, l'analyse de la courbe ROC de la ferritinémie a conclu qu'il est sensible à la détection d'une mauvaise évolution défavorable (AUC=0,63).
  - L'étude de Gandini et al, a rapporté que l'hyperferritinémie était observée chez tous les patients sévères à l'admission, et les cas bénins avaient un taux de ferritine sérique moyen normal ; de plus, les patients sévères et en soins intensifs avaient des taux de ferritine plus élevés que les patients légers. Ainsi, L'analyse de la courbe ROC a confirmé l'excellente précision pronostique de la ferritinémie (AUC 0,939). [228]

**C) Ionogramme sanguin :**

➤ **Natrémie :**

- Dans notre étude, chez 64,9% des patients qui ont évolué défavorablement, on notait une hyponatrémie. La médiane de la natrémie était de 132 mmol/l. ( $p=0,113$ ,  $OR= 0,000$ ,  $AUC=0,38$ ).
- Selon l'étude de Berni et al, l'hyponatrémie semble être un facteur de risque d'une évolution défavorable de la maladie covid-19. [229]
- L'hyponatrémie chez les patients atteints de COVID-19 est probablement multifactorielle et son diagnostic étiologique précoce peut être très important pour l'évolution de la maladie. Ainsi qu'une gestion inadéquate des liquides et des électrolytes peut augmenter le risque de complications respiratoires et/ou cardiaques.
- L'hyponatrémie peut être due à la libération accrue d'hormone antidiurétique (ADH) en raison de pertes de liquide gastro-intestinales (diarrhée, vomissements) ou d'un faible apport hydrique oral, mais aussi au syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) induit par une pneumonie, une insuffisance respiratoire ou autres comorbidités.

➤ **Kaliémie :**

- Dans notre étude, les résultats de la kaliémie, dans le groupe des patients qui ont évolué défavorablement, sont divergents. On note une Hypokaliémie dans (12,8%) des cas, une hyperkaliémie dans (33,3%) et une kaliémie normale dans 53,8%.
- Bien que certaines études (7 Alfano et al) parlent des perturbations comme un éventuel facteur de mauvais pronostic de l'évolution de la maladie COVID-19, d'autres études (alfano et al), trouvent que l'hypokaliémie n'affecte pas cette dernière. [230]

**D) Bilan rénal :**

- Dans notre étude, une hypercréatinémie associée à une urémie augmentée a été notée dans 33,3% des patients qui ont évolué défavorablement. La médiane de la créatinémie chez les patients qui ont évolué défavorablement a été légèrement augmentée 11,7 mmol/l par rapport à ceux qui ont bien évolué 9,27 mmol/l. La médiane de l'urée a été également augmentée en comparant les deux groupes de patients.
- Les patients présentant un tableau grave ou critique de la maladie COVID-19 sont plus prédisposés aux lésions du parenchyme rénal ou à l'insuffisance rénale aiguë, qui sont révélés par des taux élevés d'urée et de créatinine sérique. Selon l'étude de CHENG Y et al [231], il existe une liaison étroite entre des taux élevés de créatinémie, de l'insuffisance rénale aiguë et la mortalité chez les patients hospitalisés pour la COVID-19.
- Dans la méta-analyse de Shao et al, portant sur 25 278 patients atteints de COVID-19, des niveaux plus élevés de créatinine et d'urée étaient associés à des cas graves (Créatinine : DM : 7,78  $\mu$ mol/L ; IC à 95 % : 4,43 – 11,14, P < 0,00001 ; Urée : DM : 2,12 mmol/L ; IC à 95 % : 1,74 – 2,50, P<0,00001). [232]

**E) Bilan hépatique :**

Dans notre étude, 19,4% des patients ayant évolué défavorablement avaient des enzymes hépatiques élevées. Selon l'étude Herta et Berg, la cytolyse hépatique, caractérisée par enzymes hépatiques ASAT/ALAT hépatique élevés, est fréquente chez les patients hospitalisés avec une maladie COVID-19. [233]

- Les patients dont l'évolution de la maladie est grave ou critique sont plus susceptibles d'avoir des enzymes hépatiques augmentées.
- Le mécanisme d'élévation est probablement multifactoriel.
- Patients atteints de stéatose hépatique liée à l'obésité et, en particulier, les patients atteints de cirrhose avancée présentent un risque élevé de lésion hépatique et d'issue fatale de la maladie COVID-19.

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

- Le traitement optimal et la compensation des maladies chroniques du foie sont essentiels pour prévenir les épisodes graves de COVID-19 chez ces patients.

### **F) TDM thoracique :**

- Dans notre étude, les patients ayant évolué défavorablement avaient tous un CORADS 5, et dans 60% avaient une atteinte lésionnelle entre 50-70%.
- Selon l'étude de Xiong et al, la protéine C-réactive, la vitesse de sédimentation et la LDH ont montré une corrélation significativement positive avec la gravité de la pneumonie évaluée au scanner initial (Rr, 0,36-0,75 ; P <0, 05). [234]
- Selon l'étude de Li et al, les stades cliniques sévères/critiques avaient la caractéristique d'avoir des ganglions lymphatiques thoraciques augmentés de taille, la présence d'un épanchement péricardique, ou d'un épanchement pleural
- L'analyse de la courbe ROC de la sensibilité et de la spécificité du score CT dans la prédiction de la sévérité de la maladie étaient respectivement 80% et 82,8%.



## *RECOMMANDATIONS*



Selon les résultats de notre étude, et leur discussion à la lumière de plusieurs articles de littérature, nous donnons les recommandations suivantes :

- ✓ Les patients avec un antécédent de pneumopathies, d'HTA et de tabagisme doivent être hospitalisés, et mise sous une surveillance clinique et paraclinique rigoureuse.
- ✓ Les patients dont le bilan biologique révèle une Leucocytose, une neutrophilie, doivent être hospitalisés en unité de soins intensives et bénéficier d'une surveillance rapprochée des paramètres cliniques, et biologiques.
- ✓ Les patients dont le rapport NLR dépasse 4,6 et/ou le rapport PLR dépasse 190, doivent être hospitalisés en USI et bénéficier d'une surveillance clinique et biologique rapprochée.
- ✓ Un taux de CRP dépassant 70 mg/L doit être significatif d'une hospitalisation en USI, et d'une surveillance clinique et biologique rapprochée.
- ✓ La LDH devrait être mesurée au début de l'hospitalisation, et prendre sa cinétique en considération dans les critères d'hospitalisation dans les USI.



## *CONCLUSION*



## **Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech**

---

La maladie COVID-19 est apparue en fin de l'année 2019, par l'émergence d'un nouveau Coronavirus appelé SARS-COV-2. Ensuite, l'infection a été déclarée pandémique par l'OMS à cause de sa propagation dans les différentes zones géographiques du monde. Au Maroc, le premier cas de la maladie COVID-19 a été déclaré le 07 Mars 2020.

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, et radiologiques sont d'une diversité immense. Notre étude qui était menée à l'HMA de Marrakech sur une période de 03 mois, nous a permis de mieux comprendre cette diversité. Depuis le début des premiers cas de la COVID-19, la recherche des facteurs pronostiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques a été un enjeu majeur. La révélation de ces derniers permettra de mieux classer les malades qui sont hospitalisés, ainsi qu'améliorer leur prise en charge thérapeutique.

Nos patients étaient composés majoritairement d'hommes 76,8%, avec une médiane d'âge de 62 ans. 48% des patients de notre série avaient une comorbidité. Le diabète était la comorbidité la plus fréquente 33,6%, suivi des cardiopathies qui était présente chez 12,7% des cas. Le stade clinique prédominant dans notre série de cas était le stade modéré de la maladie avec un pourcentage de 57%. La durée moyenne d'hospitalisation était de 7 jours.

Le profil biologique de maladie COVID-19 dans notre série était hétérogène. Les résultats de l'hémogramme des patients étaient comme suit : 8,3% des patients était anémiques, 17,6% présentaient une thrombopénie, et une hyperleucytose dans 21,6% des cas. La médiane du ratio NLR était de 7 et celle du PLR était de 183. Le bilan inflammatoire des patients a montré une CRP augmentée chez 89,6% des patients, une LDH augmentée chez 90,2% des cas et une Ferritinémie augmentée chez 50,6%. L'ionogramme sanguin a révélé une hyponatrémie chez 52,6% des cas, une hypokaliémie chez 16,3% des cas. Le bilan rénal et hépatique normal dans 95,7% des cas. Le bilan hépatique a été normal dans 93,1%.

## **Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech**

---

L'évolution de la maladie, selon différentes études, est liée à l'âge des patients, aux comorbidités que présentaient les patients, de degré d'équilibration de ces derniers, et du tableau clinique d'admission. Elle dépend également de différents paramètres biologiques comme ; Le niveau de leucocytes, le niveau des neutrophiles, des éosinophiles, des lymphocytes, et de plaquettes. Le bilan inflammatoire, selon les mêmes études, joue un rôle prédictif important de l'évolution de la maladie ; un patient avec une CRP a plus de risque de faire une complication par rapport aux patients, un patient, avec un taux de LDH élevé, a plus de risque d'être transféré en réanimation que les autres patients.

Dans notre étude, les paramètres d'évolution, qui leur variation statistique est significative entre les deux groupes de l'évolution ( $p < 0,05$ ), était ceux biologiques ; les Leucocyte [ $p : 0,037$ , OR : 1,006, IC : 0,773 – 1,293,], Les neutrophiles [ $p : 0,011$ , OR : 1,000, IC : 0,000–1,334], Les lymphocytes [ $p : 0,976$ , OR : 0,005, IC : 0,000 – 2,561], Le rapport NLR [ $p : 0,000$ , OR : 0,006,], Le rapport PLR [ $p : 0,000$ , OR : 1,299,]. Selon notre étude, les paramètres qui ont plus de sensibilité ( $AUC > 0,5$ ) à prévoir une évolution défavorable était également ceux biologiques ; Le rapport NLR était le plus sensible, avec un  $AUC=0,7$ , suivi de la CRP avec un  $AUC=0,63$ , vient ensuite les neutrophiles avec un  $AUC=0,62$ , et finalement la PLR avec un  $AUC$  de 0,57.

Cependant, notre étude a certaines limites. La première concerne le recueil des données cliniques qui était dans des conditions de crise, ne nous permettant pas un recueil optimal. La seconde concerne le plateau technique, certains tests biologiques n'étaient pas disponibles ainsi que l'accès à la TDM thoracique qui était également limité. Par conséquent, cela pourrait entraîner une sous-estimation dans la prévision des facteurs d'aggravation et du décès des patients.



## *RESUMES*



## **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 285 patients, admis à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech durant la période du 01 septembre 2020 au 31 Décembre 2020. Une mise au point des recommandations nationales et internationales sera aussi traitée.

### **Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive et analytique menée entre 01 septembre et 31 décembre 2020, sur les patients atteints de la covid-19. Les données ont été collectées à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.

### **Résultats :**

Nos patients étaient composés majoritairement (76,2%) d'hommes, avec une médiane d'âge de 62 ans. 48% des patients de notre série avaient une comorbidité. Le diabète était la comorbidité la plus fréquente 33,6%, suivi des cardiopathies qui était présente chez 12,7% des cas. Le stade clinique prédominant dans notre série de cas était le stade modéré de la maladie avec un pourcentage de 57%. La durée moyenne hospitalisation était de 7 jours.

Le profil biologique de maladie COVID-19 dans notre série était très diverse. Les résultats de l'hémogramme des patients étaient comme suit : 8,3% des patients était anémique, 17,6% présentaient une thrombopénie, et une hyperleucytose dans 21,6% des cas. La médiane du ratio NLR était de 7 et celle du PLR était de 183. Le bilan inflammatoire des patients a montré une CRP augmentée chez 89,6% des patients, une LDH augmentée chez 90,2% des cas et une Ferritinémie augmentée chez 50,6%. L'ionogramme sanguin a révélé une hyponatrémie chez 52,6% des cas, et une hypokaliémie chez 16,3% des cas. Le bilan rénal et hépatique normal dans 95,7% des cas. Le bilan hépatique a été normal dans 93,1%.

## **Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech**

---

Dans notre étude, les paramètres d'évolution, dont la variation statistique est significative entre les deux groupes de l'évolution ( $p < 0,05$ ), étaient ceux biologiques ; les Leucocyte [ $p : 0,037$ , OR : 1,006, IC : 0,773 – 1,293,], Les neutrophiles [ $p : 0,011$ , OR : 1,000, IC : 0,000–1,334], Les lymphocytes [ $p : 0,976$ , OR : 0,005, IC : 0,000 – 2,561], Le rapport NLR [ $p : 0,000$ , OR : 0,006,], Le rapport PLR [ $p : 0,000$ , OR : 1,299,]. Selon notre étude, les paramètres qui ont plus de sensibilité ( $AUC > 0,5$ ) à prévoir une évolution défavorable étaient également ceux biologiques ; Le rapport NLR était le plus sensible, avec un  $AUC=0,7$ , suivi de la CRP avec un  $AUC=0,63$ , vient ensuite les neutrophiles avec un  $AUC=0,62$ , la ferritinémie avec un  $AUC=0,59$  et finalement la PLR avec un AUC de 0,57.

Le traitement, chez les patients de notre série, était basé sur les antipaludéens de synthèse était administré chez 81% des patients, et l'azithromycine chez 95,1%, avec une bonne évolution dans 80.6% 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 evolution of the disease is unpredictable with disastrous socio-economic consequences. The purpose of this work is to study the demographic, clinical, diagnostic, therapeutic and evolutionary aspects, as well as the study of the risk factors associated with infection by SARS-CoV-2 in 285 patients admitted to hospital. military Avicenna of Marrakech during the period from September 01, 2020 to December 31, 2020. A review of national and international recommendations will also be discussed.

### **Materials and methods :**

This is a retrospective descriptive and analytical study conducted between September 01 and December 31, 2020, on patients with covid-19. The data was collected using a pre-established exploitation sheet.

### **Results :**

Our patients were mainly composed (76.2%) of men, with a median age of 62 years. 48% of patients in our series had a comorbidity. Diabetes was the most common comorbidity 33.6%, followed by heart disease which was present in 12.7% of cases. The predominant clinical stage in our case series was the moderate stage of the disease with a percentage of 57%. The mean hospital stay was 7 days.

The biological profile of COVID-19 disease in our series was very diverse. The results of the patients' blood counts were as follows: 8.3% of the patients were anaemic, 17.6% had thrombocytopenia, and hyperleukocytosis in 21.6% of the cases. The median of the NLR ratio was 7 and that of the PLR was 183. The inflammatory assessment of the patients showed an increased CRP in 89.6% of the patients, an increased LDH in 90.2% of the cases and an increased

## **Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech**

---

Ferritinemia in 50.6%. The blood ionogram revealed hyponatremia in 52.6% of cases, hypokalaemia in 16.3% of cases. Renal and hepatic balance sheet normal in 95.7% of cases. The liver balance sheet was normal in 93.1%.

In our study, the evolution parameters, whose statistical variation is significant between the two evolution groups ( $p < 0.05$ ), were the biological ones; Leukocytes [p: 0.037, OR: 1.006, IC: 0.773 – 1.293], Neutrophils [p: 0.011, OR: 1.000, IC: 0.000–1.334], Lymphocytes [p: 0.976, OR: 0.005, IC: 0.000 – 2.561], The NLR ratio [p: 0.000, OR: 0.006,], The PLR ratio [p: 0.000, OR: 1.299,]. According to our study, the parameters that have more sensitivity (AUC  $> 0.5$ ) to predict an unfavourable evolution were also those biological; The NLR ratio was the most sensitive, with an AUC=0.7, followed by CRP with an AUC=0.63, followed by neutrophils with an AUC=0.62, and finally PLR with an AUC of 0, 57.

The treatment based on synthetic antimalarials was administered in 81% of patients, and azithromycin in 95.1%, with a good evolution in 80.6% of cases.

### **Conclusion :**

The favourable evolution in the majority of our patients as well as the low mortality rate demonstrates the importance of early diagnosis allowing rapid treatment. We noticed that despite the presence of comorbidity, the national treatment regimen was effective. Such results require long hospital stays, which is difficult to maintain over the long term. The only way to keep this pathology under control is mass vaccination.

## ملخص

- يتألف مرضانا بشكل أساسي (76.2) % من الرجال بمتوسط عمر يبلغ 62 عامًا .
- 48% من الممرضين ليس لديهم اعتلال مشترك .
- كان مرضنا أكثر الأمراض المصاحبة شيوعاً بنسبة 33.6% ، يليها مرض اعتلال القلب التي كانت موجودة في 12.7% من الحالات .
- كانت المرحلة السريرية السائدة في سلسلة حالاتنا هي المرحلة المتوسطة من المرض بنسبة 57% . كانت متوسط الإقامة في المستشفى 7 أيام .
- كان الملف البيولوجي لمرض COVID-19 فيلسلنا متنوعاً للغاية . كانت نتائج تعداد الدم للمرضى كما يلي :
- 8.3% من المرضى يعانون من فقر الدم ، 17.6% يعانون من نقلة الصفائح ، وفرط الكريات البيض في 21.6% من الحالات . كانت متوسط نسبة NLR ونسبة PLR كان 183 . أظهر التقييم الالتهابي للمرضى زيادة CRP في 89.6% من المرضى ، وزيادة LDH في 90.2% من الحالات .
- 90.2% من الحالات تزداد فيريتين الدم في 50.6% . كشفت تصوير الدم عن نقص صوديوم الدم في 52.6% من الحالات .
- تونسو تاسيو الدم في 16.3% من الحالات . الميزانية العمومية الكلوية والكبدية طبيعية في 95.7% من الحالات . كانت الميزانية العمومية للكبد طبيعية في 93.1% .

فيدر استنا ، كانت معلمات التطور ، التي يكون تنبأينها الإحصائي مهمًا بيمين مجموعتي التطور ( $P < 0.05$ ) ، هي العوامل الوبولوجية ؛ الكريات البيض [p: 0.037 ، OR: 1.006 ، CI: 0.773 – 1.293] ، العدلات [p: 0.011 ، OR: 1.000 ، CI: 0.000 – 1.334] ، الخلايا الليمفاوية [p: 0.976 ، OR: 0.005 ، CI: 0.000 – 2.561] ، نسبة NLR [p: 0.000 ، OR: 0.006] ، نسبة PLR [p: 0.000 ، OR: 1.299] ، وبقدر استنا ، فإن المعلمات التي لديها حساسية أكبر ( $AUC > 0.5$ ) للتنبؤ بتطور غير موات كانت هي أيضاً تلك العوامل الوبولوجية ؛ كانت نسبة NLR هي الأكثر حساسية ، مع  $AUC = 0.7$  ، تليها CRP مع  $AUC = 0.63$  ، تليها العدلات مع  $AUC = 0.62$  ، وأخيراً PLR مع  $AUC$  من 0.57 .

اعتمد العلاج على مضادات الماريا الاصطناعية التي تم إعطاؤها في 81% من المرضى ، وأزيتروميسين في 95.1% ، مع تطور جيد في 80.6% من الحالات .

### استنتاج:

- يوضح التطور الإيجابي في غالبية مرضانا وكذلك معدداً لوفياتنا المنخفضة أهمية التشخيص المبكر الذي يسمح بالعلاج السريع .
- لاحظنا أنه على الرغم من وجود الاعتلال المشترك ، إلا أن نظام العلاج الوطني كان فعالاً .
- تتطلب مثل هذه النتائج إقامة تطوية في المستشفى ، والتي يصعب الحفاظ عليها عند المدالطويل .
- الطريقة الوحيدة للسيطرة على هذه الحالة المرضية هي التطعيم الشامل .



## *ANNEXES*



## Annexe 1

### Fiche d'exploitation

Numéro du dossier :

#### Identité

1-Age

2-Sexe :

Masculin.

Féminin.

3- Ville

#### Antécédents médicaux :

D : Diabète :

H : Hypertension artérielle :

P : Pneumopathie chronique :

C : Cardiopathie :

R : Néphropathie:

Kc : Cancer

ID : Immunodépression :

AI : Maladie auto-immune

Tabagisme :

**Diagnostic positif :**

PCR 1 0

**Forme clinique à l'admission:**

- 1 : Maladie bénigne
- 2 : Forme modérée : pneumonie
- 3 : Maladie sévère : pneumonie sévère
- 4 : Etat critique : SDRA

**Paraclinique :**

**I. Biologique :**

**1-Hémogramme :**

- Hémoglobine :
- Plaquettes :
- Globules blancs :
  - o Polynucléaires neutrophiles
  - o Eosinophiles
  - o Lymphocytes

**2-Bilan inflammatoire**

- CRP
- LDH :
- Ferritine :

**3-Ionogramme :**

- Sodium(Na) :
- Potassium(K) :

**4-Fonction rénale :**

• Urée :

• Créatinine :

5-Glycémie à jeun :

6-Bilan hépatique :

• ASAT

• ALAT

II. Diagnostique radiologique :

Scanner thoracique : CORADS

III. ECG

Traitement :

- HCQ + AZT
- Vit D+ Vit C+ Zinc
- Antibiothérapie associée
- Corticothérapie
- TTT anticoagulant
- TTT antiagrégant
- Autres : O2 thérapie
- Ventilation

Evolution :

- Favorable.
- Défavorable.

Durée hospitalisation :

Annexe 2:

<b>Maladie bénigne</b>		<p>Patients symptomatiques (Tableau 6.1) répondant à la définition du cas de COVID-19, exempts de signes de pneumonie virale ou d'hypoxie.</p> <p>Pour obtenir les définitions du cas les plus récentes, voir le site Web de l'OMS (1).</p>
<b>Forme modérée</b>	<b>Pneumonie</b>	<p><b>Adolescent ou adulte</b> présentant des signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide), mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris <math>SpO_2 \geq 90\%</math> en air ambiant (86).</p> <p><b>Enfant</b> présentant des signes cliniques de pneumonie non sévère (toux ou difficulté à respirer + respiration rapide et/ou tirage sous-costal) et aucun signe de pneumonie sévère. Respiration rapide (en respirations/min) : &lt;2 mois : <math>\geq 60</math> ; 2-11 mois : <math>\geq 50</math> ; 1-5 ans : <math>\geq 40</math> (87).</p> <p>Bien que le diagnostic puisse reposer sur l'examen clinique, l'imagerie thoracique (radiographie, tomodensitométrie, échographie) peut le faciliter et permettre d'identifier ou d'écarter des complications pulmonaires.</p> <p><b>Observation</b> : le seuil de saturation en oxygène de 90 % comme critère d'une forme sévère de la COVID-19 était arbitraire et doit être interprété avec précaution. Par exemple, les médecins doivent s'en remettre à leur jugement propre pour déterminer si un taux de saturation en oxygène faible est un signe de sévérité ou s'il s'agit d'une caractéristique normale dans le cas d'un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation supérieure à 90-94 % en air ambiant est anormale (chez un patient ayant des poumons sains) et peut être un signe précoce de sévérité, si l'on observe une diminution de ce taux. De manière générale, en cas de doute, le groupe suggère d'appliquer le principe de précaution en considérant qu'il s'agit d'une forme sévère de la maladie.</p>
<b>Maladie sévère</b>	<b>Pneumonie sévère</b>	<p><b>Adolescent ou adulte</b> présentant des signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide) plus l'un des signes ou symptômes suivants : fréquence respiratoire <math>&gt; 30</math> respirations/min ; détresse respiratoire sévère ; ou <math>SpO_2 &lt; 90\%</math> en air ambiant (86,88).</p> <p><b>Enfant</b> présentant des signes cliniques de pneumonie (toux ou difficulté à respirer) + au moins l'un des signes et symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyanose centrale ou <math>SpO_2 &lt; 90\%</math> ; détresse respiratoire sévère (par exemple, respiration rapide, geignement expiratoire, tirage sous-costal très marqué) ; signe général de danger : incapacité de téter ou de boire, léthargie ou perte de connaissance, ou convulsions (87).</li> <li>• Respiration rapide (en respirations/min) : &lt;2 mois : <math>\geq 60</math> ; 2-11 mois : <math>\geq 50</math> ; 1-5 ans : <math>\geq 40</math> (87).</li> </ul> <p>Bien que le diagnostic puisse reposer sur l'examen clinique, l'imagerie thoracique (radiographie, tomodensitométrie, échographie) peut le faciliter et permettre d'identifier ou d'écarter des complications pulmonaires.</p>
<b>État critique</b>	<b>Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (89,90,91)</b>	<p><b>Apparition</b> : dans la semaine suivant un accident clinique connu (à savoir, une pneumonie) ou la survenue ou l'aggravation de symptômes respiratoires.</p> <p><b>Imagerie thoracique</b> (radiographie, tomodensitométrie ou échographie pulmonaire) : opacités bilatérales ne pouvant entièrement s'expliquer par la présence d'une surcharge volémique, d'une atélectasie lobaire ou pulmonaire, ou de nodules.</p> <p><b>Origine des infiltrats pulmonaires</b> : insuffisance respiratoire ne pouvant entièrement s'expliquer par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrique. En l'absence de facteurs de risque, une évaluation objective est nécessaire (par exemple, une échocardiographie) pour exclure une origine hydrostatique des infiltrats/de l'œdème.</p>

## Profil clinique, biologique, radiologique, et évolutif de la maladie COVID-19 à Marrakech

		<p><b>Anomalie de l'oxygénation chez l'adulte (89,91) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SDRA bénin : <math>200 \text{ mm Hg} &lt; \text{PaO}_2/\text{FiO}_2^a \leq 300 \text{ mm Hg}</math> (avec une PEP ou <math>\text{PPC} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}</math>).<sup>b</sup></li> <li>• SDRA modéré : <math>100 \text{ mm Hg} &lt; \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}</math> (avec une PEP <math>\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}</math>).<sup>b</sup></li> <li>• SDRA sévère : <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}</math> (avec une PEP <math>\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}</math>).<sup>b</sup></li> </ul> <p><b>Anomalie de l'oxygénation chez l'enfant :</b> consigner l'IO et l'OSI.<sup>c</sup> Utiliser l'IO lorsqu'il est disponible. Si la mesure de la <math>\text{PaO}_2</math> n'est pas disponible, faire un sevrage de la <math>\text{FiO}_2</math> pour maintenir une <math>\text{SpO}_2 \geq 97\%</math> afin de calculer l'OSI ou le rapport <math>\text{SpO}_2/\text{FiO}_2</math> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VNI à deux niveaux ou <math>\text{PPC} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}</math> via masque facial complet : <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}</math> ou <math>\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264</math>.</li> <li>• SDRA bénin (ventilation invasive) : <math>4 \leq \text{IO} &lt; 8</math> ou <math>5 \leq \text{OSI} &lt; 7,5</math>.</li> <li>• SDRA modéré (ventilation invasive) : <math>8 \leq \text{IO} &lt; 16</math> ou <math>7,5 \leq \text{OSI} &lt; 12,3</math>.</li> <li>• SDRA sévère (ventilation invasive) : <math>\text{IO} \geq 16</math> ou <math>\text{OSI} \geq 12,3</math>.</li> </ul>
	<b>État septique (92,93)</b>	<p><b>Adultes :</b> dysfonctionnement aigu d'un organe, engageant le pronostic vital, dû au dérèglement de la réaction de l'hôte à une infection suspectée ou avérée. Les signes de dysfonctionnement organique sont notamment les suivants : altération de l'état mental (délire), dyspnée ou tachypnée, faible saturation en oxygène, oligurie (92), accélération du rythme cardiaque, pouls faible, extrémités froides ou hypotension, marbrures de la peau, mise en évidence en laboratoire d'une coagulopathie, d'une thrombopénie, d'une acidose, d'un niveau élevé d'acide lactique ou d'une hyperbilirubinémie.</p> <p><b>Enfant :</b> infection suspectée ou avérée et <math>\geq 2</math> critères de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) en fonction de l'âge,<sup>d</sup> dont l'un doit être une température ou une numération leucocytaire anormale.</p>
	<b>Choc septique (92,93)</b>	<p><b>Adulte :</b> hypotension persistante malgré une réanimation liquidienne, nécessitant des vasopresseurs pour maintenir une <math>\text{PAM} \geq 65 \text{ mm Hg}</math> et un taux sérique d'acide lactique <math>&gt; 2 \text{ mmol/l}</math>.</p> <p><b>Enfant :</b> toute hypotension (<math>\text{PAS} &lt; 5^{\text{e}}</math> centile ou <math>&gt; 2</math> écarts types au-dessous de la pression normale pour l'âge) ou deux ou trois des signes suivants : altération de l'état mental ; bradycardie ou tachycardie (<math>\text{FC} &lt; 90 \text{ bpm}</math> ou <math>&gt; 160 \text{ bpm}</math> chez le nourrisson, et <math>\text{FC} &lt; 70 \text{ bpm}</math> ou <math>&gt; 150 \text{ bpm}</math> chez l'enfant) ; allongement du temps de remplissage capillaire (<math>&gt; 2</math> secondes) ou pouls faible ; respiration rapide ; marbrures cutanées, ou peau froide ou éruption pétéchiale ou purpurique ; taux élevé d'acide lactique ; oligurie ; hyperthermie ou hypothermie (94).</p>
	<b>Thrombose aiguë</b>	Thromboembolie veineuse aiguë (à savoir, embolie pulmonaire), syndrome coronarien aigu, accident vasculaire cérébral aigu.
	<b>Inflammation multi-systémique chez l'enfant</b>	<p><b>Définition du cas préliminaire :</b> enfants et adolescents âgés de 0-19 ans ayant de la fièvre pendant au moins 3 jours <b>ET</b> présentant <u>deux</u> des manifestations suivantes : éruption cutanée ou conjonctivite non purulente bilatérale ou signes d'inflammation mucocutanée (bouche, mains ou pieds) ; hypotension ou état de choc ; signes de dysfonctionnement myocardique, de péricardite, de valvulite ou d'anomalies coronariennes (y compris des anomalies à l'échocardiographie ou des taux élevés de troponine/NT-proBNP) ; signes de coagulopathie (temps de Quick, temps de céphaline, taux élevé de D-dimères), problèmes gastro-intestinaux aigus (diarrhée, vomissement ou douleur abdominale) ; <b>ET</b> des marqueurs d'inflammation élevés tels que la vitesse de sédimentation globulaire, la protéine C réactive ou la procalcitonine. <b>ET</b> aucune autre cause microbienne évidente d'inflammation, y compris la septicémie bactérienne, les syndromes de choc staphylococcique ou streptococcique. <b>ET</b> éléments révélateurs d'une COVID-19 (RT-PCR, dosage d'antigènes ou sérologie positive) ou contact probable avec des patients atteints de COVID-19. <u>Voir le document d'information scientifique de l'OMS du 15 mai 2020 (en anglais) : Multisystemic inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19</u></p>

<sup>a</sup> Si l'altitude est supérieure à 1000 m, un facteur de correction doit être utilisé, calculé comme suit :  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times \text{pression atmosphérique} / 760$ .

<sup>b</sup> Lorsque la  $\text{PaO}_2$  n'est pas connue, un rapport  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$  est évocateur d'un SDRA (y compris chez le patient non ventilé).

Annexe 3 :

**Prise en charge des cas de Covid-19**

**Mise à jour du 03/08/2020**

**1. Prise en charge du cas possible**

**Voies de détection d'un cas possible de Covid-19 :**

- Consultation au niveau d'une structure de soins publique ou privée ;
- Suivi des contacts ;
- Activités de dépistage ;
- Appel téléphonique : Allo veille, allo 141 et allo 300.

**Lieu de prise en charge :** De règle, au niveau de structures hospitalières, conventionnelles ou non conventionnelles.

**Démarrage de la prise en charge :** En présence d'un tableau radio-clinique très évocateur de Covid-19, démarrer le traitement sans délai et après bilan pré-thérapeutique, puis faire un prélèvement pour confirmation virologique.

**2. Prise en charge du cas confirmé ou probable**

- Les cas **symptomatiques** sont impérativement pris en charge en milieu hospitalier et mis sous traitement de 1<sup>ère</sup> intention pendant une durée de **10 jours** ;
- Les cas **asymptomatiques** sont mis sous traitement de 1<sup>ère</sup> intention pendant une durée de **7 jours** :
  - Les cas sont pris en charge à **domicile** (voir annexe) en l'absence de facteurs de risque, avec un isolement durant les 7 jours de traitement et 7 jours supplémentaires, **soit un total de 14 jours d'isolement** ;
  - Un suivi médical rigoureux de l'état de santé doit être assuré, afin de détecter précocement tout signe d'aggravation ou effet indésirable du traitement.

**3. Critères de guérison**

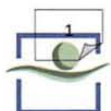
- **Pour un cas asymptomatique :** La guérison ne peut être évoquée qu'à l'issue des 07 jours de traitement, sans l'apparition du moindre symptôme évocateur de la maladie ;
- **Pour un cas symptomatique (probable ou confirmé) :** La guérison est déclarée à l'issue de la période de traitement de 10 jours, en plus des deux critères suivants :
  - Nette amélioration clinique, avec une apyrexie pendant 3 jours consécutifs ;
  - Normalisation du bilan biologique

**4. Prise en charge en post-guérison**

- Le patient doit compléter le confinement pour une durée de 14 jours après le début de la prise en charge (les 14 jours incluent la période d'hospitalisation) ;
- Durant le confinement, le patient guéri doit observer scrupuleusement les mesures suivantes :
  - Isolement à domicile dans une chambre individuelle ;
  - Port d'un masque chirurgical en présence d'une tierce personne ; *MB*



71, Avenue Ibn Sina Agdal - Rabat - Tél.: +212 537 67 12 71 - Fax : +212 537 67 12 98





## *BIBLIOGRAPHIE*



1. « **A Filterable Virus, Distinct from that of Laryngotracheitis, the Cause of a Respiratory Disease of Chicks** | Elsevier Enhanced Reader ».et al  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0032579119554426?token=680BB294E65104164BC0F8A140EE333224C8FF1AFDACDE73E2E92A6BEB61FF3F10AD6984FC1DC0A4EE0F717AC59A9078&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220622144229> (consulté le 22 juin 2022).
2. **N. S. Zhong**  
Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003 », *Lancet*, vol. 362, n° 9393, p. 1353-1358, oct. 2003, doi: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2.
3. **M. M. Reidenberg**  
« Differences in serum potassium concentrations in normal men in different geographic locations », *Clin Chem*, vol. 39, no 1, p. 72-75, janv. 1993.
4. **H. Ritchie**  
« Coronavirus Pandemic (COVID-19) », *Our World in Data*, mars 2020, Consulté le: 22 juin 2022.[En ligne]. Disponible sur: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
5. **Y. A. Helmy, M. Fawzy, A. Elaswad, A. Sobieh, S. P. Kenney, et A. A. Shehata, et al**  
« The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control », *J Clin Med*, vol. 9, n° 4, p. 1225, avr. 2020, doi: 10.3390/jcm9041225.
6. **. Cui, F. Li, et Z.-L. Shi,**  
« Origin and evolution of pathogenic coronaviruses », *Nat Rev Microbiol*, vol. 17, n° 3, Art. n° 3, mars 2019, doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
7. CDCMMWR, « SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant — United States, December 1-8, 2021 », *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 70, 2021, doi: 10.15585/mmwr.mm7050e1.  
**E. J. Lefkowitz, D. M. Dempsey, R. C. Hendrickson, R. J. Orton, S. G. Siddell, et D. B. Smith, et al**
8. « Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) », *Nucleic Acids Research*, vol. 46, n° D1, p. D708-D717, janv. 2018, doi: 10.1093/nar/gkx932.
9. « Microstructure, pathophysiology and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review – PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361355/> (consulté le 22 juin 2022).
10. **Y. Jin**  
« Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19 », *Viruses*, vol. 12, n° 4, p. E372, mars 2020, doi: 10.3390/v12040372.
11. « Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment – PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196923/> (consulté le 22 juin 2022).
12. **H. M. Ashour, W. F. Elkhatab, M. M. Rahman, et H. A. Elshabrawy, et al .**  
« Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks », *Pathogens*, vol. 9, n° 3, p. E186, mars 2020, doi: 10.3390/pathogens9030186.

13. « Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) », *Chin Med J (Engl)*, vol. 133, n° 9, p. 1087-1095, mai 2020, doi: 10.1097/CM9.0000000000000819.
14. A. de la santé publique du Canada, « Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes », 31 juillet 2003. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques.html> (consulté le 22 juin 2022).
15. **N. van Doremalen** .  
« Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 », *N Engl J Med*, vol. 382, n° 16, p. 1564-1567, avr. 2020, doi: 10.1056/NEJMc2004973.
16. **F. Marzoli** .  
« A systematic review of human coronaviruses survival on environmental surfaces », *Sci Total Environ*, vol. 778, p. 146191, juill. 2021, doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146191.
17. **[L. Alanagreh, F. Alzoughool, et M. Atoum, .**  
« The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms », *Pathogens*, vol. 9, n° 5, p. E331, avr. 2020, doi: 10.3390/pathogens9050331.
18. **E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, et V. J. Munster,**  
« SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses », *Nat Rev Microbiol*, vol. 14, n° 8, p. 523-534, août 2016, doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
19. **T. Zhang, Q. Wu, et Z. Zhang,**  
« Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak », *Curr Biol*, vol. 30, n° 7, p. 1346-1351.e2, avr. 2020, doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022.
20. « Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218527/> (consulté le 22 juin 2022).
21. « WHO-2019-nCoV-Sci\_Brief-Transmission\_modes-2020.3-fre.pdf ». Consulté le: 22 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333340/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-Transmission\\_modes-2020.3-fre.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333340/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-fre.pdf)
22. « Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941052/> (consulté le 22 juin 2022).
23. « A family cluster of COVID-19 involving an asymptomatic case with persistently positive SARS-CoV-2 in anal swabs – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425697/> (consulté le 22 juin 2022).
24. **Y.-H. Xing** .  
« Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019 », *J Microbiol Immunol Infect*, vol. 53, n° 3, p. 473-480, juin 2020, doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.021.
25. **[P. Valente** .  
« Ocular manifestations and viral shedding in tears of pediatric patients with coronavirus disease 2019: a preliminary report », *J AAPOS*, vol. 24, n° 4, p. 212-215, août 2020, doi: 10.1016/j.jaapos.2020.05.002.

**26. N. Güemes-Villahoz .**

« SARS-CoV-2 RNA detection in tears and conjunctival secretions of COVID-19 patients with conjunctivitis », *J Infect*, vol. 81, n° 3, p. 452-482, sept. 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.070.

**27. L. Dong.**

« Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn », *JAMA*, vol. 323, n° 18, p. 1846-1848, mai 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4621.

**28. Q. Cao, Y.-C. Chen, C.-L. Chen, et C.-H. Chiu,**

« SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics », *J Formos Med Assoc*, vol. 119, n° 3, p. 670-673, mars 2020, doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.

**29. « Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records – PubMed ».**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151335/> (consulté le 22 juin 2022).

**30. R. Groß.**

« Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk », *Lancet*, vol. 395, n° 10239, p. 1757-1758, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31181-8.

**31. R. Mukhra, K. Krishan, et T. Kanchan,**

« Possible modes of transmission of Novel coronavirus SARS-CoV-2: a review », *Acta Biomed*, vol. 91, n° 3, p. e2020036, sept. 2020, doi: 10.23750/abm.v91i3.10039.

**32. N. Prasad,**

N. Gopalakrishnan, M. Sahay, A. Gupta, S. K. Agarwal, et COVID-19 Working Group of Indian Society of Nephrology, « Epidemiology, Genomic Structure, the Molecular Mechanism of Injury, Diagnosis and Clinical Manifestations of Coronavirus Infection: An Overview », *Indian J Nephrol*, vol. 30, n° 3, p. 143-154, juin 2020, doi: 10.4103/ijn.IJN\_191\_20.

**33. A. Gupta et al.,**

« Extrapulmonary manifestations of COVID-19 », *Nat Med*, vol. 26, n° 7, p. 1017-1032, juill. 2020, doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.

**34. B. Hu, H. Guo, P. Zhou, et Z.-L. Shi,**

« Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 », *Nat Rev Microbiol*, vol. 19, n° 3, p. 141-154, mars 2021, doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.

**35. N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, et Z. Sun,**

« Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy », *J Thromb Haemost*, vol. 18, n° 5, p. 1094-1099, mai 2020, doi: 10.1111/jth.14817.

**36. F. A. Rabi, M. S. Al Zoubi, G. A. Kasasbeh, D. M. Salameh, et A. D. Al-Nasser, et al**

« SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far », *Pathogens*, vol. 9, n° 3, p. E231, mars 2020, doi: 10.3390/pathogens9030231.

**37. G. Li .**

« Coronavirus infections and immune responses », *J Med Virol*, vol. 92, n° 4, p. 424-432, avr. 2020, doi: 10.1002/jmv.25685.

38. X. Li, M. Geng, Y. Peng, L. Meng, et S. Lu,  
« Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 », *J Pharm Anal*, vol. 10, n° 2, p. 102-108, avr. 2020, doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
39. J. Chen .  
« Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection », *J Virol*, vol. 84, n° 3, p. 1289-1301, févr. 2010, doi: 10.1128/JVI.01281-09.
40. Y.-Y. Fan .  
« Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection », *Arch Virol*, vol. 154, n° 7, p. 1093-1099, 2009, doi: 10.1007/s00705-009-0409-6.
41. V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, et Q. Richier, et al  
« COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages », *Rev Med Interne*, vol. 41, n° 6, p. 375-389, juin 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.003.
42. [M. P. Jogalekar, A. Veerabathini, et P. Gangadaran,  
« SARS-CoV-2 variants: A double-edged sword? », *Exp Biol Med (Maywood)*, vol. 246, n° 15, p. 1721-1726, août 2021, doi: 10.1177/15353702211014146.
43. « Tracking SARS-CoV-2 variants ». <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (consulté le 22 juin 2022).
44. « Frequently asked questions for the B.1.1.529 mutated SARS-CoV-2 lineage in South Africa – NICD ». <https://www.nicd.ac.za/frequently-asked-questions-for-the-b-1-1-529-mutated-sars-cov-2-lineage-in-south-africa/> (consulté le 22 juin 2022).
45. « Threat Assessment Brief: Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA ». <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-emergence-sars-cov-2-variant-b.1.1.529> (consulté le 22 juin 2022).
46. « Home ». <https://www.who.int/europe/home?v=welcome> (consulté le 22 juin 2022).
47. « HAN Archive – 00459 | Health Alert Network (HAN) », 6 décembre 2021. [https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00459.asp?ACSTrackingID=USCDC\\_511-DM71221&ACSTrackingLabel=HAN%20459%20-%20General%20Public&deliveryName=USCDC\\_511-DM71221](https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00459.asp?ACSTrackingID=USCDC_511-DM71221&ACSTrackingLabel=HAN%20459%20-%20General%20Public&deliveryName=USCDC_511-DM71221) (consulté le 22 juin 2022).
48. [CDC, « COVID Data Tracker », *Centers for Disease Control and Prevention*, 28 mars 2020. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker> (consulté le 22 juin 2022).
49. [L. Plaçais et Q. Richier,  
« 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 Med Interne*, vol. 41, n° 5, p. 308-318, mai 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.04.004.
50. W.-J. Guan .  
« Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China », *N Engl J Med*, vol. 382, n° 18, p. 1708-1720, avr. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

**51. P. K. Bhatraju .**

« Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series », *N Engl J Med*, vol. 382, n° 21, p. 2012-2022, mai 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2004500.

**52. F. Zhou .**

« Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study », *Lancet*, vol. 395, n° 10229, p. 1054-1062, mars 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

**53. M. Arentz**

« Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State », *JAMA*, vol. 323, n° 16, p. 1612-1614, avr. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4326.

**54. [« A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 – PubMed ».**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/> (consulté le 22 juin 2022).

**55. M. Mossa-Basha, C. C. Meltzer, D. C. Kim, M. J. Tuite, K. P. Kolli, et B. S. Tan, et al**

« Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Review Panel », *Radiology*, vol. 296, n° 2, p. E106-E112, août 2020, doi: 10.1148/radiol.2020200988.

**56. « Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? –**

PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7130008/> (consulté le 22 juin 2022).

**57. [S. B. Kadam, G. S. Sukhramani, P. Bishnoi, A. A. Pable, et V. T. Barvkar, et al**

« SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights », *J Basic Microbiol*, vol. 61, n° 3, p. 180-202, mars 2021, doi: 10.1002/jobm.202000537.

**58. Z. Li**

« Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis », *J Med Virol*, vol. 92, n° 9, p. 1518-1524, sept. 2020, doi: 10.1002/jmv.25727.

**59. E. Davenne, J. B. Giot, et P. Huynen,**

« [Coronavirus and COVID-19 : focus on a galloping pandemic] », *Rev Med Liege*, vol. 75, n° 4, p. 218-225, avr. 2020.

**60. « SARS-CoV-2 (Covid-19) : Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic Hexabiogen ».**

<https://www.hexabiogen.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html> (consulté le 22 juin 2022).

**61. « Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in**

Nasopharyngeal Swabs – PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383555/> (consulté le 22 juin 2022).

**62. « Abbott lance un test antigénique portable avec résultats en 15 minutes – Revue Pharma ».**

<https://www.revuepharma.fr/2020/09/abbott-lance-un-test-antigenique-portable-avec-resultats-en-15-minutes/> (consulté le 22 juin 2022).

**63. Y. Pan**

« Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients », *J Infect*, vol. 81, n° 1, p. e28-e32, juill. 2020, doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.051.

- 64. N. Sethuraman, S. S. Jeremiah, et A. Ryo,**  
« Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 », *JAMA*, vol. 323, n° 22, p. 2249-2251, juin 2020, doi: 10.1001/jama.2020.8259.
- 65.** « Imagerie thoracique du COVID-19 | Louvain Médical ».  
<https://www.louvainmedical.be/en/node/785> (consulté le 22 juin 2022).
- 66. R. Verity**  
Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis », *Lancet Infect Dis*, vol. 20, n° 6, p. 669-677, juin 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
- 67. D. Juckel, J. Dubuisson, et S. Belouzard,**  
« Les coronavirus, ennemis incertains », *Med Sci (Paris)*, vol. 36, n° 6-7, Art. n° 6-7, juin 2020, doi: 10.1051/medsci/2020113.
- 68. É. Matusik, M. Ayadi, et N. Picard,**  
« Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales », *Actual Pharm*, vol. 59, n° 599, p. 27-33, oct. 2020, doi: 10.1016/j.actpha.2020.08.007.
- 69. W. Poncin**  
« Impact of an Improvised System on Preserving Oxygen Supplies in Patients With COVID-19 », *Arch Bronconeumol*, vol. 57, p. 77-79, janv. 2021, doi: 10.1016/j.arbres.2020.07.019.
- 70. M. J. Vincent**  
« Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread », *Virology*, vol. 2, p. 69, août 2005, doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
- 71.** « COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE | Semantic Scholar ».  
<https://www.semanticscholar.org/paper/COVID-19%3A-PRISE-EN-CHARGE-THERAPEUTIQUE-Traore-Bakana/899f024c322e56bb98134a7e98e9bdc30c9221e0> (consulté le 22 juin 2022).
- 72.** « Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report | NEJM ».  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764> (consulté le 22 juin 2022).
- 73. C. Chu**  
« Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings », *Thorax*, vol. 59, n° 3, p. 252-256, mars 2004, doi: 10.1136/thorax.2003.012658.
- 74. B. Cao**  
« A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 », *N Engl J Med*, vol. 382, n° 19, p. 1787-1799, mai 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- 75.** « **Optimizing** Hydroxychloroquine Dosing for Patients With COVID-19: An Integrative Modeling Approach for Effective Drug Repurposing – PubMed ».  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32285930/> (consulté le 22 juin 2022).
- 76. J. Gao, Z. Tian, et X. Yang,**  
« Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies », *Biosci Trends*, vol. 14, n° 1, p. 72-73, mars 2020, doi: 10.5582/bst.2020.01047.

**77. C. Wu**

« Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China », *JAMA Intern Med*, vol. 180, n° 7, p. 934-943, juill. 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

**78. P. Gautret**

« Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial », *Int J Antimicrob Agents*, vol. 56, n° 1, p. 105949, juill. 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

**79. M. G. Matera, P. Rogliani, L. Calzetta, et M. Cazzola, et al**

« Pharmacological management of COVID-19 patients with ARDS (CARDS): A narrative review », *Respir Med*, vol. 171, p. 106114, sept. 2020, doi: 10.1016/j.rmed.2020.106114.

**80. R. Derwand, M. Scholz, et V. Zelenko,**

« COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study », *Int J Antimicrob Agents*, vol. 56, n° 6, p. 106214, déc. 2020, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106214.

**81. [« "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> (consulté le 22 juin 2022).

**82. « 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> (consulté le 22 juin 2022).

**83. Y. Bruinen de Bruin**

« Initial impacts of global risk mitigation measures taken during the combatting of the COVID-19 pandemic », *Safety Science*, vol. 128, p. 104773, août 2020, doi: 10.1016/j.ssci.2020.104773.

**84. « Summary of Guidance for Public Health Strategies to Address High Levels of Community Transmission of SARS-CoV-2 and Related Deaths, December 2020 | MMWR ».**

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6949e2.htm> (consulté le 22 juin 2022).

**85. « Eye Care During COVID-19: Masks, Vaccines and Procedures – American Academy of Ophthalmology ».** <https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/coronavirus-covid19-eye-infection-pinkeye> (consulté le 22 juin 2022).

**86. CDC, « COVID-19 and Your Health », *Centers for Disease Control and Prevention*, 11 février 2020.** <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/index.html> (consulté le 22 juin 2022).

**87. « Advice for the public ».** <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public> (consulté le 22 juin 2022).

**88. CDC, « Healthcare Workers », *Centers for Disease Control and Prevention*, 11 février 2020.** <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/index.html> (consulté le 22 juin 2022).

89. [« Preventing and managing COVID-19 across long-term care services: Web annex ». [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy\\_Brief-Long-term\\_Care-web-annex-2020.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-Long-term_Care-web-annex-2020.1) (consulté le 22 juin 2022).
90. « Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966490/> (consulté le 22 juin 2022).
91. **M. J. Mina, R. Parker, et D. B. Larremore,**  
« Rethinking Covid-19 Test Sensitivity – A Strategy for Containment », *N Engl J Med*, vol. 383, no 22, p. e120, nov. 2020, doi: 10.1056/NEJMp2025631.
92. « Assessment of SARS-CoV-2 Screening Strategies to Permit the Safe Reopening of College Campuses in the United States | Global Health | JAMA Network Open | JAMA Network ». <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2768923> (consulté le 22 juin 2022).
93. « Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening – PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33219112/> (consulté le 22 juin 2022).
94. **B. Revollo**  
« Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomised controlled trial », *Lancet Infect Dis*, vol. 21, no 10, p. 1365-1372, oct. 2021, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00268-1.
95. **P. Dollard**  
« Risk Assessment and Management of COVID-19 Among Travelers Arriving at Designated U.S. Airports, January 17–September 13, 2020 », *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 69, no 45, p. 1681-1685, nov. 2020, doi: 10.15585/mmwr.mm6945a4.
96. **O. T. Ng**  
« SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study », *Lancet Infect Dis*, vol. 21, no 3, p. 333-343, mars 2021, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30833-1.
97. **S. Talic**  
« Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis », *BMJ*, vol. 375, p. e068302, nov. 2021, doi: 10.1136/bmj-2021-068302.
98. **A. Pan**  
« Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China », *JAMA*, vol. 323, no 19, p. 1915-1923, mai 2020, doi: 10.1001/jama.2020.6130.
99. **H. Tian**  
« An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China », *Science*, vol. 368, n° 6491, p. 638-642, mai 2020, doi: 10.1126/science.abb6105.
100. « The History of Vaccines ». <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/vaccine-safety-net/vsn-members/the-history-of-vaccines> (consulté le 22 juin 2022).

101. « SARS-CoV-2 vaccines in development | Nature ». <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2798-3> (consulté le 22 juin 2022).  
« The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview – PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5518734/> (consulté le 22 juin 2022).
102. **P. L. Gomez et J. M. Robinson,**  
« Vaccine Manufacturing », *Plotkin's Vaccines*, p. 51-60.e1, 2018, doi: 10.1016/B978-0-323-35761-6.00005-5.
103. « COVID-19 vaccine tracker and landscape ». <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (consulté le 22 juin 2022).
104. « Novavax: Nuvaxovid – COVID19 Vaccine Tracker ». <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/25/> (consulté le 22 juin 2022).
105. **Zhou.**  
« Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China », 28 mars 2020.
106. « Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China – The Lancet ».
107. **Wan .**  
« Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing ».
108. **] Gao .**  
« Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19 ».
109. **Deng .**  
« Clinical Characteristics of Fatal and Recovered Cases of Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China ».
110. **Liu .**  
« [Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia] ».
111. **Qian .**  
« Epidemiologic and Clinical Characteristics of 91 Hospitalized Patients with COVID-19 in Zhejiang, China ».
112. **Liu .**  
« [Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia] ».
113. **Liu .**  
« Analysis of Factors Associated with Disease Outcomes in Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease ».
114. **Xiong .**  
« Clinical characteristics, treatment, and prognosis in 89 cases of COVID-19 ».
115. **Wang .**  
« Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China ».

116. ] Yang .  
« Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China ».
117. Chen .  
« Clinical Characteristics of 113 Deceased Patients with Coronavirus Disease 2019 ».
118. Peng .  
« [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV] ».
119. Lv.  
« Retrospective analysis of digestive system manifestations in patients with coronavirus disease 2019 ».
120. Sim .  
« Clinical Characteristics and Risk Factors for Severe COVID-19 Infections in Malaysia ».
121. Richardson .  
« Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area ».
122. Rahman et Sathi,  
« Risk Factors of the Severity of COVID-19 ».
123. Waechter,  
« Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique ».
124. Zhou.,  
« Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China », 28 mars 2020.
125. Ketfi .  
« Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19 ».
126. Liu .  
« Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Cases in Tertiary Hospitals in Hubei Province ».
127. Tanni .  
« Eosinopenia and COVID-19 ».
128. Li .  
« Predictive Values of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Disease Severity and Mortality in COVID-19 Patients ».
129. Citu.  
« The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality ».
130. Wei .  
« Risk Factors for Severe COVID-19 ».
131. Chan .  
« AKI in Hospitalized Patients with COVID-19 ».

132. **Hirsch .**  
« Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 ».
133. **HCSP, « Coronavirus SARS-CoV-2 ».**
134. **Ye .**  
« Chest CT Manifestations of New Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) ».
135. **Salehi .**  
« Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Imaging Reporting and Data System (COVID-RADS) and Common Lexicon ».
136. « Imagerie thoracique du COVID-19 | Louvain Médical ».
137. **Gautret.**  
« Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19 ». [139] Derwand, Scholz, et Zelenko, « COVID-19 Outpatients », décembre 2020.
138. **Lagier .**  
« Outcomes of 3,737 COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin and Other Regimens in Marseille, France ».
139. **] Annweiler et al.,**  
« D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients ».
140. **Zhang .**  
« Clinical, Radiological, and Laboratory Characteristics and Risk Factors for Severity and Mortality of 289 Hospitalized COVID-19 Patients ».
141. **Wolff .**  
« Risk Factors for Covid-19 Severity and Fatality ».
142. **Zhang .**  
« Risk Factors for Disease Severity, Unimprovement, and Mortality in COVID-19 Patients in Wuhan, China ».
143. **Ebinger.**  
« Pre-Existing Traits Associated with Covid-19 Illness Severity ».
144. **Mughal .**  
« COVID-19 Patients in a Tertiary US Hospital ».
145. **Du.,**  
« Clinical Characteristics of 182 Pediatric COVID-19 Patients with Different Severities and Allergic Status ».
146. **Guo.**  
« Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China ».
147. **Shi .**  
« Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China ».

148. **Petrilli .**  
« Factors Associated with Hospital Admission and Critical Illness among 5279 People with Coronavirus Disease 2019 in New York City ».
149. **Zhang .**  
« The Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycaemia with Coronavirus Disease 2019 ».
150. **Williamson .**  
« Factors Associated with COVID-19-Related Death Using OpenSAFELY », août 2020.
151. **Holman .**  
« Risk Factors for COVID-19-Related Mortality in People with Type 1 and Type 2 Diabetes in England ».
152. **Zhang .**  
« The Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycaemia with Coronavirus Disease 2019 ».
153. **Bode .**  
« Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States ».
154. **Rajpal, Rahimi, et Ismail-Beigi,**  
« Factors Leading to High Morbidity and Mortality of COVID-19 in Patients with Type 2 Diabetes ».
155. **Hayden,**  
« Endothelial Activation and Dysfunction in Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Coronavirus Disease 2019. »
156. **Li .**  
« Risk Factors for Severity and Mortality in Adult COVID-19 Inpatients in Wuhan ».
157. **Wang .**  
« Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China ».
158. **Huang .,**  
« COVID-19 Patients with Hypertension Have More Severe Disease ».  
[161] CDC, « COVID-19 and Your Health ».
159. **Ran .**  
« Blood Pressure Control and Adverse Outcomes of COVID-19 Infection in Patients with Concomitant Hypertension in Wuhan, China ».
160. **Gao.**  
« Association of Hypertension and Antihypertensive Treatment with COVID-19 Mortality ».
161. **Zhou.**  
« Uncontrolled Hypertension Increases Risk of All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in US Adults ».

162. **Cao .**  
« A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 ».
163. **Fosbøl.**  
« Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality ».
164. **Wolff .**  
« Risk Factors for Covid-19 Severity and Fatality ».
165. **Yahia, Zakhama, et Abdelaziz,**  
« COVID-19 and Cardiovascular diseases. Scoping review study ».
166. **Ou .**  
« Risk factors of severe cases with COVID-19 ».
167. **Deng .**  
« Clinical Characteristics of Fatal and Recovered Cases of Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China ».
168. **Zhou .,**  
« Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China », 28 mars 2020.
169. **Chen .**  
« Clinical Characteristics of 113 Deceased Patients with Coronavirus Disease 2019 ».
170. **Muller, Bulubas, et Vogel,**  
« Les facteurs pronostiques dans la Covid-19 ».
171. **Williamson .**  
« Factors Associated with COVID-19-Related Death Using OpenSAFELY », 20 août 2020.
172. **Russell .**  
« Risk of COVID-19 Death in Cancer Patients ».
173. **Addeo et Friedlaender,**  
« Cancer and COVID-19 ».
174. **Härter et al.,**  
« COVID-19 in People Living with Human Immunodeficiency Virus ».
175. **Minotti et al.,**  
« How Is Immunosuppressive Status Affecting Children and Adults in SARS-CoV-2 Infection? »
176. **Gao .**  
« Impacts of Immunosuppression and Immunodeficiency on COVID-19 ».
177. **Tao .**  
« Anemia Is Associated with Severe Illness in COVID-19 ».
178. **] López-Escobar .**  
« Hemogram as Marker of In-Hospital Mortality in COVID-19 ».
179. **Cavezzi, Troiani, et Corrao,**  
« COVID-19 ».

180. **Zhang .**  
« Clinical, Radiological, and Laboratory Characteristics and Risk Factors for Severity and Mortality of 289 Hospitalized COVID-19 Patients ».
181. **Ou.**  
« Risk factors of severe cases with COVID-19 ».
182. **Liu.,**  
« Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Risk Factor for Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 ».
183. **Mo .**  
« Clinical Characteristics of Refractory Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China ».
184. **Liu.**  
« Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients ».
185. **Zhang .**  
« Clinical, Radiological, and Laboratory Characteristics and Risk Factors for Severity and Mortality of 289 Hospitalized COVID-19 Patients ».
186. **Du.**  
« Clinical Characteristics of 182 Pediatric COVID-19 Patients with Different Severities and Allergic Status ».
187. **Liu .**  
« Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients ».
188. **Chen .**  
« Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China ».
189. **Wang .**  
« Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia ».
190. **Ye .**  
« Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19 ».
191. **Guan, Ni, Hu, Liang, Ou, He, Liu, Shan, Lei, Hui, Du, Li, Zeng, Yuen, Chen, Tang, Wang, Chen, Xiang, Li, Wang, Liang, Peng, Wei, Liu, Hu, Peng, Wang, Liu, Chen, Li, Zheng, Qiu, Luo, Ye, Zhu, et Zhong, et al.**  
« Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China ».
192. **Amgalan et Othman,**  
« Hemostatic Laboratory Derangements in COVID-19 with a Focus on Platelet Count ».
193. **Lippi, Plebani, et Henry,**  
« Thrombocytopenia Is Associated with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infections ».

194. **Xu, Zhou, et Xu,**  
« Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients ».
195. **Chan et Rout,**  
« Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19 ».
196. **Zhang .**  
« Clinical, Radiological, and Laboratory Characteristics and Risk Factors for Severity and Mortality of 289 Hospitalized COVID-19 Patients ».
197. **Azkur .**  
« Immune Response to SARS-CoV-2 and Mechanisms of Immunopathological Changes in COVID-19 », 19.
198. **Yu .**  
« Multicenter cohort study demonstrates more consolidation in upper lungs on initial CT increases the risk of adverse clinical outcome in COVID-19 patients ».  
Soraya et Ulhaq, « Crucial Laboratory Parameters in COVID-19 Diagnosis and Prognosis ».
199. **Mori, Ai, et Otomo,**  
« Characteristics, Laboratories, and Prognosis of Severe COVID-19 in the Tokyo Metropolitan Area ».
200. **Liu .**  
« The Role of Interleukin-6 in Monitoring Severe Case of Coronavirus Disease 2019 ».
201. **Mori, Ai, et Otomo,**  
« Characteristics, Laboratories, and Prognosis of Severe COVID-19 in the Tokyo Metropolitan Area ».
202. **Zeng .**  
« Longitudinal Changes of Inflammatory Parameters and Their Correlation with Disease Severity and Outcomes in Patients with COVID-19 from Wuhan, China ».
203. **Gandini .**  
« Serum Ferritin Is an Independent Risk Factor for Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19 », 19.
204. **Berni.**  
« Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection ».
205. **Wang .**  
« Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China ».
206. **the Modena Covid-19 Working Group (MoCo19) et al.,** « Hypokalemia in Patients with COVID-19 ».
207. **Shao .**  
« Acute Kidney Injury Is Associated with Severe Infection and Fatality in Patients with COVID-19 ».
208. **Chan .**  
« AKI in Hospitalized Patients with COVID-19 », 19.

209. **Herta et Berg,**  
« COVID-19 and the Liver – Lessons Learned ».
210. **Xiong**  
« Clinical characteristics, treatment, and prognosis in 89 cases of COVID-19 ».
211. **Li**  
« The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia ».

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلاً وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأسئر عورتهم، وأكتم سرهم.  
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً 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 شهيد

أطروحة رقم 201

سنة 2022

لمحة سريرية، بيولوجية، إشعاعية وتطورية لمرض  
كوفيد  
19 في مراكش.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/07/04  
من طرف

**السيد أناس المزاح**

المزاداد 17 مارس 1995 بسوق السبت  
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

كوفيد -19 علم الأوبئة - الإكلينيكي - البيولوجيا - الأشعة - العوامل المشددة

اللجنة

الرئيس	زهير سعيد	السيد
المشرف	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة وعلم الفيروسات لمياء أرسلان	السيدة
الحكام	أستاذة في علم الأحياء الدقيقة وعلم الفيروسات قصيف حسن	السيد
	أستاذ في الطب الباطني	

---







