



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



Année: 2021

Thèse N°: 80

SARS-CoV-2 ET COVID-19 : ACTUALITES D'UNE PANDEMIE SANS PRECEDENT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 27/07/2021

PAR

Monsieur M'hammed HABBARI
Né le 15 Juin 1981 à la province de Safi

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots clés : SARS-CoV-2; COVID-19; Pandémie

Membres du Jury :

Monsieur Ahmed ZAHIDI
Professeur de Chimie Thérapeutique
Monsieur Anass DOUKKALI
Professeur de Chimie Analytique
Monsieur Ahmed GAOUZI
Professeur de Pédiatrie
Monsieur Jaouad EL HARTI
Professeur de Chimie Thérapeutique

Président
Rapporteur
Juge
Juge



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

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

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie

**Enseignant militaire*

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

****Enseignant militaire***

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie

****Enseignant militaire***

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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

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

Janvier 2004

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

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

****Enseignant militaire***

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation

****Enseignant militaire***

Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal

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

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

****Enseignant militaire***

Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire

****Enseignant militaire***

Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

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

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

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

****Enseignant militaire***

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

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

JUIN 2017

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

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

MAI 2018

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

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

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale

****Enseignant militaire***

Pr. BOUZELMAT HICHAM*
 Pr. BOUKHRIS JALAL*
 Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
 Pr. CHAHDI HAFSA*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI AMAL*
 Pr. DOGHMI NAWFAL*
 Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
 Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 Pr. EN-NAFAA ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIENE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 Pr. MOUZARI YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

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

PROFESSEURS HABILITES :

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

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

***Enseignant militaire**

DÉDICACES

À mes parents

À mes frères et mes sœurs

À ma grande famille

À mes amis tous

À la mémoire de mes grands-pères et de mes grands-mères

A mon Professeur Mohammed OULAD BOUYAHYA IDRISSE

*Merci pour votre aide et votre soutien qui m'ont permis de mener à bien
cette thèse*

Au Docteur Sara GOUDALI

Merci d'avoir partagé avec moi vos compétences

*Aux agents de santé du monde entier
qui se mettent chaque jour en danger pour sauver des vies*

*A la mémoire de toutes les victimes de la pandémie de COVID-19 dans le
monde entier*

REMERCIEMENTS

A mon maître et président de thèse
Monsieur le Professeur Ahmed ZAHIDI
Professeur de Chimie Thérapeutique

*Vous me faites le grand honneur en acceptant la présidence du jury de cette
thèse.*

*Je vous remercie de votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu
porter à mon travail.*

Veillez recevoir, Cher Maître, l'expression de ma profonde considération.

A mon maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Anass DOUKALI

Professeur de Chimie Analytique

*Je vous suis infiniment reconnaissant pour la confiance que vous m'avez
témoigné en me permettant de traiter ce sujet de thèse.*

*Merci cher Professeur pour votre gentillesse et votre disponibilité pour que
ce travail avance au mieux et au plus vite.*

*Veuillez croire, Cher Maître, à l'expression de ma profonde reconnaissance
et de mon grand respect.*

A mon maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Vous me faites le grand honneur de prendre part à ce jury de thèse.

Vos qualités humaines et vos compétences professionnelles sont exemplaires.

*Veillez accepter, Cher Maître, mes sincères remerciements et mon profond
respect.*

A mon maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

C'est un grand honneur pour moi de vous compter parmi les membres de ce jury de thèse.

Vos qualités humaines et vos compétences professionnelles sont exemplaires.

Veuillez accepter, Cher Maître, mes sincères remerciements et mon profond respect.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABRÉVIATIONS

ACE2	: Angiotensin converting enzyme 2
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT	: Alanine aminotransférase
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANSM	: Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-1	: Activating protein-1
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ASAT	: Aspartate aminotransférase
AT1	: Angiotensin II de type 1
BNP	: B-type natriuretic peptide
CD	: Cluster of differentiation
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
COVID-19	: Coronavirus disease 2019
CRP	: C-reactive protein
DASRI	: Déchets d'activités de soins à risques infectieux
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
ERGIC	: Endoplasmic Reticulum Golgi Intermediate Compartment
FDA	: Food and drug administration
FFP2	: Filtering face piece 2
FiO₂	: Fraction inspirée en oxygène
G-CSF	: Granulocyte-colony stimulating factor
gp130	: Glycoprotein 130
HCoV	: Human coronavirus
HCP	: Haut-commissariat au plan
HCSP	: Haut conseil de la sante publique
HLA	: Human leukocyte antigen
ICTV	: International committee on taxonomy of viruses
Ig	: Immunoglobuline
IL-6Rα	: Interleukin-6 receptor α
IQR	: Interquartile range
IRF	: Interferon regulatory factor
Jak1	: Janus kinase 1
LDH	: Lactate déshydrogénase

MERS-CoV	: Middle east respiratory syndrome coronavirus
MHV	: Mouse hepatitis virus
MTEV	: Maladie thromboembolique veineuse
NF-κB	: Nuclear factor-kappa B
NK	: Natural killer
NSP	: Non structural protein
OME	: Oxygénation par membrane extracorporelle
OMS	: Organisation mondiale de la santé
ORF	: Open reading frame
PAM	: Pression artérielle moyenne
PaO₂	: Pression partielle de l'oxygène
PCT	: Procalcitonine
PEP	: Pression expiratoire positive
PLP	: Papain-like protease
PRR	: Pattern recognition receptor
PSM	: Poste de sécurité microbiologique
RBD	: Receptor binding domain
RIG-1	: Retinoic acid-inducible gene 1
rRT-PCR	: Real time reverse transcription-polymerase chain reaction
RT-LAMP	: Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification
SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SARSr-CoV	: Severe acute respiratory syndrome related coronavirus
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SpO₂	: Saturation pulsée en oxygène
SRAA	: Système rénine-angiotensine-aldostérone
STAT3	: Signal transducer and activator of transcription 3
TGEV	: Transmissible gastroenteritis virus
TLR	: Toll-like receptor
TMPRSS2	: Transmembrane protease serine subfamily member 2
TNF α	: Tumor necrosis factor α
TP	: Taux de prothrombine
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VOC	: Variant of concern
VS	: Vitesse de sédimentation
5' UTR	: 5' untranslated region

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différents modes de transmission du MERS-CoV entre les chauves-souris, dromadaires et humains	7
Figure 2 : Micrographie électronique à transmission de particules du virus SARS-CoV-2.....	10
Figure 3 : Représentation schématique du virus SARS-CoV-2.....	11
Figure 4 : Stratégies de la NSP1 du SARS-CoV dans l'inhibition de la synthèse protéique de l'hôte..	12
Figure 5 : Organisation du génome de SARS-CoV-2	14
Figure 6 : Structure tridimensionnelle du SARS-CoV-2 de la protéine S avec un seul RBD up. Les deux RBD down sont colorés en blanc ou en gris et le RBD up est coloré en vert.....	15
Figure 7 : (A) Liaison de la protéine S à l'ACE2 ; (B) processus d'activation de la protéine S ; (C) l'entrée de virus dans la cellule hôte	16
Figure 8 : Cycle viral de SARS CoV-2 où ACE2 a été utilisé seul pour l'entrée dans la cellule hôte	17
Figure 9 : Vue au microscopie électronique de virions de SARS CoV-2 dans des cellules Vero E6 infectées.....	18
Figure 10 : Comparaison entre le virus SARS-CoV-2 et le virus SARS-CoV-1 pour leur persistance, les prédictions de diminution de titres infectieux et le temps de demi-vie de l'infectiosité sur différents types de surface	22
Figure 11 : <i>Rhinolophus affinis</i>	25
Figure 12 : <i>Manis javanica</i>	25
Figure 13 : Arbre phylogénétique basé sur les génomes complets de SARS-like CoV	26
Figure 14 : Evolution du taux de reproduction au Maroc.....	29
Figure 15 : Répartition de la population marocaine avec ou sans maladie chronique.....	31
Figure 16 : Répartition des cas de COVID-19 par pays au 20 juin 2021	34
Figure 17 : Mécanisme d'entrée du SARS-CoV-2 dans une cellule cible	38
Figure 18 : Système rénine-angiotensine-aldostérone.....	39
Figure 19 : Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en situation physiologique	40
Figure 20 : Représentation de la voie de signalisation classique de l'IL-6	44
Figure 21 : Mécanismes inflammatoires dans la vascularite à complexes immuns	46
Figure 22 : Chronologie des 41 premiers cas de COVID-19 hospitalisés à Wuhan.....	52
Figure 23 : Lésions histologiques rénales chez les patients atteints de COVID-19 sur base de 145 biopsies.....	58

Figure 24 : Cinétique des marqueurs moléculaires et sérologiques en fonction du stade de l'infection	65
Figure 25 : Différents types de tests sérologiques.....	67
Figure 26 : Algorithme pour imagerie thoracique destiné à la présentation initiale d'un patient atteint ou suspect de COVID-19	70
Figure 27 : Présentation scanographique typique de COVID-19 chez un homme de 35 ans. TDM thoracique sans injection en coupes axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E). Plages de verre dépoli (flèches) bilatérales, sous-pleurales et à prédominance postérieure.....	71
Figure 28 : Radiographie thoracique montrant des opacités périphériques (flèches) bilatérales prédominant dans les lobes inférieurs avec absence de liquide pleural	72
Figure 29 : Les quatre critères établis pour lever progressivement le confinement	90
Figure 30 : Classification du 11 juin 2020 des provinces et préfectures selon les 2 zones d'assouplissements des restrictions	92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Prévention des complications	82
Tableau II : Chronologie des grandes mesures adoptées par le Royaume du Maroc	88

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. HISTORIQUE	5
III. VIROLOGIE.....	9
1. Taxonomie.....	9
2. Caractères structurales.....	10
2.1. Protéines structurales.....	11
2.2. Protéines non structurales.....	12
3. Organisation du génome.....	13
4. Cycle viral	15
5. Caractères antigéniques.....	19
6. Propriétés physico-chimiques.....	21
IV. EPIDEMIOLOGIE.....	25
1. Réservoir de virus.....	25
2. Modes de transmission	27
3. Contagiosité et létalité	29
4. Facteurs favorisants.....	30
5. Situation épidémiologique.....	34
V. PHYSIOPATHOLOGIE	37
1. Interactions virus-hôte.....	37
1.1. Physiopathologie du SARS-CoV-2	37
1.2. Physiopathologie du COVID-19	41
2. Réponse immunitaire.....	42
2.1. Réponse immunitaire initiale.....	42
2.2. Réponse immunitaire inadaptée	43
2.2.1. Tempête cytokinique.....	43
2.2.2. Lymphopénie	45
2.2.3. Réponse humorale.....	45
3. Facteur génétique	47

VI. CLINIQUE	50
1. Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2	50
2. Phases d'évolution	51
2.1. Phase d'incubation	52
2.2. Phase symptomatique	53
2.3. Phase de complication	53
3. Tableau clinique	53
3.1. Dans la population générale	54
3.1.1. Manifestations respiratoires	54
3.1.2. Manifestations digestives	55
3.1.3. Manifestations cardiovasculaires	55
3.1.4. Manifestations neurologiques	56
3.1.5. Manifestations ophtalmologiques	57
3.1.6. Manifestations rénales	58
3.1.7. Manifestations dermatologiques	59
3.2. Chez l'enfant et la femme enceinte	59
VII. DIAGNOSTIC	63
1. Biologie	63
1.1. Phase préanalytique	63
1.2. Phase analytique	64
2. Radiologie	69
2.1. Tomodensitométrie thoracique	69
2.2. Radiographie thoracique	71
2.3. Echographie thoracique	72
VIII. TRAITEMENT	74
1. Evaluation de sévérité	74
1.1. Formes cliniques	74
1.2. Isolement du patient	74
2. Forme bénigne	75

3. Forme modérée à sévère.....	75
3.1. Antibiothérapie.....	75
3.2. Oxygénothérapie	75
3.3. Thérapie antivirale.....	76
3.4. Anticoagulothérapie	77
3.5. Immunomodulateurs.....	77
4. Forme critique	79
4.1. SDRA	79
4.2. Choc septique	80
4.3. Prévention des complications.....	81
IX. PROPHYLAXIE	84
1. Mesures préventives	84
1.1. En population générale.....	84
1.2. En milieu de soins	86
2. Confinement.....	86
2.1. Mesures	87
2.2. Objectifs	89
2.3. Résultats sanitaires	89
3. Déconfinement partiel	90
3.1. Arguments	90
3.2. Objectifs	91
3.3. Mesures	91
4. Vaccination.....	93
5. Anticiper le futur	95
X. CONCLUSION	98
RÉSUMÉS.....	100
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	104

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Le 31 décembre 2019, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été informée par les autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonie d'étiologie inconnue. Le foyer initial serait lié au marché de Hunan Seafood, vendant du poisson et des fruits de mer mais aussi d'autres animaux vivants et morts, dans la ville de Wuhan (province de Hubei), en Chine [1].

L'agent pathogène est un nouveau virus émergent, dont le réservoir animal semble être une chauve-souris [2]. Sa découverte est annoncée officiellement le 7 janvier 2020 par les autorités sanitaires chinoises et l'OMS. Il s'agit d'un coronavirus, temporairement désigné nCoV-2019 (New Coronavirus 2019), puis le 11 février 2020 officiellement désigné par l'OMS SARS-CoV-2, la maladie associée étant quant à elle nommée COVID-19, pour Coronavirus Disease 2019 [3].

Le virus SARS-COV-2 est extrêmement transmissible. La principale voie de transmission est interhumaine, par contact direct ou indirect ou par voie aérienne à travers l'inhalation de gouttelettes d'une personne infectée, qui sont par exemple émises lors de la toux ou des éternuements [4]. L'adoption d'une bonne hygiène respiratoire revêt dès lors une importance capitale et permet de limiter ces émissions.

Les coronavirus (du latin *corona*) sont des virus de la famille des *Coronaviridae* qui appartiennent à l'ordre des *Nidovirales*. Ils sont organisés en quatre genres : *Alphacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Gammacoronavirus* (γ CoV) et *Deltacoronavirus* (δ CoV) [5]. Ce sont des virus enveloppés à ARN simple brin positif avec un diamètre de 60 à 140 nm [6], le génome viral est associé à la protéine de nucléocapside. Le nom de coronavirus vient de leur aspect en microscopie électronique : il est entouré d'une capsule de protéines en forme de couronne.

Le 13 janvier 2020, les autorités sanitaires de Thaïlande ont confirmé un cas de COVID-19, il s'agit du premier cas signalé hors de Chine. Le 30 janvier 2020, le comité d'urgence du Règlement Sanitaire International a déclaré que cette épidémie constituait une urgence de santé publique de portée internationale. Profondément préoccupée à la fois par les niveaux alarmants de propagation et de sévérité de la maladie, l'OMS considère COVID-19 comme une pandémie depuis le 11 mars 2020 [7].

Lundi 2 mars 2020, le Ministère de la Santé du Maroc a annoncé le premier cas avéré de coronavirus. Un jeune Marocain de 39 ans qui s'est rendu à la ville de Bergamo en Italie et qui est rentré au Maroc par avion le 27 février 2020 [8]. A la même date, la Chine a enregistré 80 174 cas confirmés (80 % dans la province du Hubei) dont 2 915 décès. A l'extérieur de la Chine 64 pays ont rapporté 8 774 cas recensés parmi lesquels 128 sont décédés [9].

Le 20 juin 2021, Worldometer qui est la plateforme spécialisée dans le suivi de la propagation du virus à travers le monde, a compté 3 877 051 décès dans 220 pays et territoires dénombrés depuis l'apparition de la pandémie du COVID-19 en décembre 2019, avec 179 028 681 cas confirmés dont 163 552 736 sont guéris [10]. Le Maroc a enregistré à la même date 526 651 cas de contamination, dont 513 681 personnes guéries, 9 238 décès et 3 732 cas actifs [11].

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés en premier lieu à décrire les caractères virologiques et épidémiologiques du SARS-CoV-2, puis à présenter la physiopathologie et les aspects cliniques associés à COVID-19, ensuite à rappeler les moyens diagnostiques ainsi que les schémas thérapeutiques pour cette infection, avant de conclure ce travail par un exposé des mesures de prévention et de contrôle de l'infection en milieu de soins et en milieux communautaires.

Comme toute recherche bibliographique, cette synthèse est élaborée sur la base des connaissances disponibles à sa date de publication. Elle peut évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données scientifiques, ainsi que de l'évolution de la pandémie.

HISTORIQUE

II. HISTORIQUE

A ce jour, sept coronavirus humains sont décrits. HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1 sont des coronavirus circulants, tenus comme responsables du rhume banal chez l'Homme. Ils sont à distinguer des trois coronavirus émergents qui sont les SARS-CoV, MERS-CoV et le plus récent le SARS-CoV-2, ils sont les seuls à être associés à des pathologies respiratoires plus sévères. Ils se distinguent des autres coronavirus humains par leur potentiel épidémique élevé et leur impact sanitaire important.

En 1965, la première souche de coronavirus humain a été isolée en culture, chez un écolier présentant un rhume banal, la souche a été baptisée B814. Tyrrell et Bynoe ont montré que ce virus pouvait se répliquer en culture cellulaire en utilisant comme milieu de culture des cellules de trachée humaine embryonnaire. L'infection de ces cellules induisait un effet cytopathique modéré et une réduction de la mobilité ciliaire [12]. La souche B814 n'a pas été conservée au fil du temps, rendant impossible d'autres investigations.

En 1966, Hamre et Procknow rapportent avoir cultivé un virus sur des cultures de cellules rénales embryonnaires humaines, inoculées avec des prélèvements respiratoires d'étudiants enrhumés [13]. La souche est nommée 229E, l'inoculation de cette dernière à des volontaires sains a montré que 50 % développent un rhume caractérisé par un malaise, des céphalées, une rhinorrhée, des frissons et des maux de gorge. Les 50 % restants ne développant pas de symptômes [14].

En 1967, une autre souche, nommée OC43, est découverte aux Etats-Unis par McIntosh et ses collaborateurs. La souche a été isolée sur des cas d'employées du National Institute of Health qui présentaient une infection respiratoire haute [15]. En 1969, McIntosh et son équipe ont démontré que les souches 229E et OC43 présentaient des épitopes antigéniques différents [16]. Seules HCoV-229E et HCoV-OC43 ont été adaptés à des cultures cellulaires adhérentes et ont constitué pendant plus de 40 ans, les 2 souches prototypes des coronavirus humains.

Le troisième coronavirus qui a été découvert dans une pathologie humaine était le virus du SARS-CoV, identifié avec certitude le 17 avril 2003 [17]. Il était responsable de la 1^{ère} pandémie infectieuse du XXI^e siècle. Les premiers cas sont apparus à la mi-novembre 2002

dans la province du Guangdong au sud de la Chine. La civette palmiste masquée (*Paguma larvata*) a été identifiée comme l'animal ayant transmis le coronavirus SARS-CoV à l'Homme. La chauve-souris du genre *Rhinolophus* est considérée comme réservoir potentiel de ce coronavirus. L'épidémie a sévi de novembre 2002 à juillet 2003 et a touché 25 pays situés sur tous les continents. Au total 8 098 individus ont été infectés par le SARS-CoV et 774 en sont morts [18].

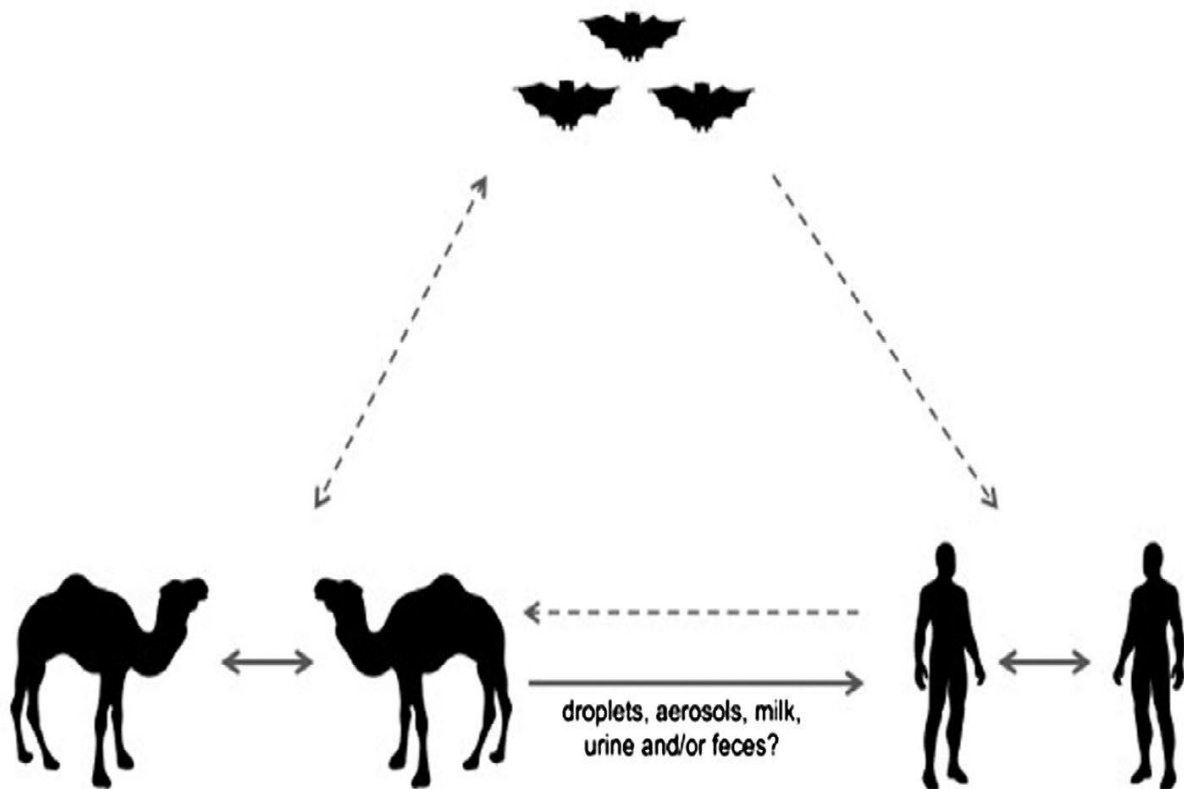
Après l'identification du SARS-CoV, deux coronavirus infectant l'homme, le HCoV-NL63 et le HCoV-HKU1, sont respectivement découverts en 2004 et 2005. Le coronavirus humain NL63 a été isolé par des chercheurs néerlandais chez un bébé de 7 mois hospitalisé à Amsterdam pour une bronchiolite aiguë [19]. Quant au coronavirus HKU1, il a été détecté par des chercheurs de l'université de Hong Kong chez un patient de 71 ans revenant de Shenzhen, traité pour une pneumonie virale [20].

En septembre 2012, un sixième coronavirus humain, le MERS-CoV, a été identifié soit 10 ans après le SARS-CoV. Il a été appelé MERS-CoV car il ne circule quasi exclusivement que dans la péninsule arabe. Le nouveau virus a été isolé à partir d'un prélèvement fait sur le crachat d'un patient de 60 ans, qui décédera d'une pneumonie, à l'hôpital de Jeddah en Arabie saoudite [21]. Une étude rétrospective a permis d'associer le MERS-CoV à une épidémie de pneumonie qui est survenue en avril 2012 au sein d'une unité de soins intensifs à Zarqua, en Jordanie [22].

Le MERS-CoV est très probablement issu d'un réservoir de chauve-souris de la famille des *Vespertilionidae*, avec transmission secondaire à l'homme à partir de leur hôte intermédiaire : le dromadaire (*Camelus dromedarius*) (figure 1). La transmission de ce virus se poursuit toujours aujourd'hui à faible ampleur. Pour la période allant de 2012 au 11 mars 2021, 2 574 cas confirmés de MERS dont 886 décès associés ont été notifiés à l'OMS [23].

Le SARS-CoV-2, responsable de la maladie de COVID-19, est le septième coronavirus humain identifié. Il a fait son apparition en décembre 2019 à Wuhan en Chine où une épidémie de pneumonie a été mise en évidence. L'épidémie s'est répandue ensuite sur le globe [1]. Après avoir déclaré une « urgence de santé publique de portée internationale » le 30 janvier 2020, l'OMS l'a qualifié de « pandémie » le 11 mars 2020, car le virus se propage à

grande vitesse dans de nombreux pays, sur tous les continents [7].



Solid line, documented direction of MERS-CoV transmission
Dashed line, hypothetical direction of MERS-CoV transmission

Figure 1 : Différents modes de transmission du MERS-CoV entre les chauves-souris, dromadaires et humains [24]

VIROLOGIE

III. VIROLOGIE

1. Taxonomie

La taxonomie virale a été régulièrement revue par le comité international de taxonomie des virus : l'ordre des *Nidovirales* créé en 1996 [25], regroupe actuellement 4 familles, les *Coronaviridae*, les *Arteriviridae*, les *Roniviridae* et les *Mesoniviridae*. La famille des *Coronaviridae* est subdivisée en deux sous-familles, les *Coronavirinae* et les *Torovirinae*. En 2009 les *Coronavirinae* ont été divisés en quatre genres appelés *Alphacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Gammacoronavirus* (γ CoV) et *Deltacoronavirus* (δ CoV) [5]. Parmi les *Nidovirales*, les *Alphacoronavirus* et les *Betacoronavirus* comprennent des virus identifiés chez l'homme [26]. D'après l'ICTV, le genre *Betacoronavirus* est lui-même subdivisé en cinq sous-genres : *Embecovirus*, *Hibecovirus*, *Merbecovirus*, *Nobecovirus* et *Sarbecovirus* auxquels appartient le SARS-CoV-2 [27].

Type : virus

Domaine : *Riboviria*

Ordre : *Nidovirales*

Sous-ordre : *Cornidovirineae*

Famille : *Coronaviridae*

Sous-famille : *Coronavirinae*

Genre : *Betacoronavirus*

Sous-genre : *Sarbecovirus*

Espèce : SARSr-CoV

Souche : SARS-CoV-2 [28]

2. Caractères structurales

Le SARS-CoV-2 est à 79 % identique à celui du SARS-CoV et à 50 % identique à celui du MERS-CoV [29]. Le SARS-CoV-2 est un grand virus enveloppé pléomorphe dont la taille peut aller de 60 à 140 nm [6]. Le génome est constitué d'une molécule d'ARN simple brin positif associé à la protéine de nucléocapside. Les deux tiers de l'ARN viral traduit deux polyprotéines et code pour 16 protéines non structurales entrant dans le complexe de réplication-transcription [30]. Le SARS-CoV-2 possède quatre protéines structurales principales dont la protéine de surface (S), la protéine d'enveloppe (E), la protéine de membrane (M) et la protéine de nucléocapside (N) (figure 3) [31], ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire innée de l'hôte [32]. Les protéines S, E et M constituent, ensemble, l'enveloppe virale. La protéine S donne la forme caractéristique en « couronne » au virus (figure 2).

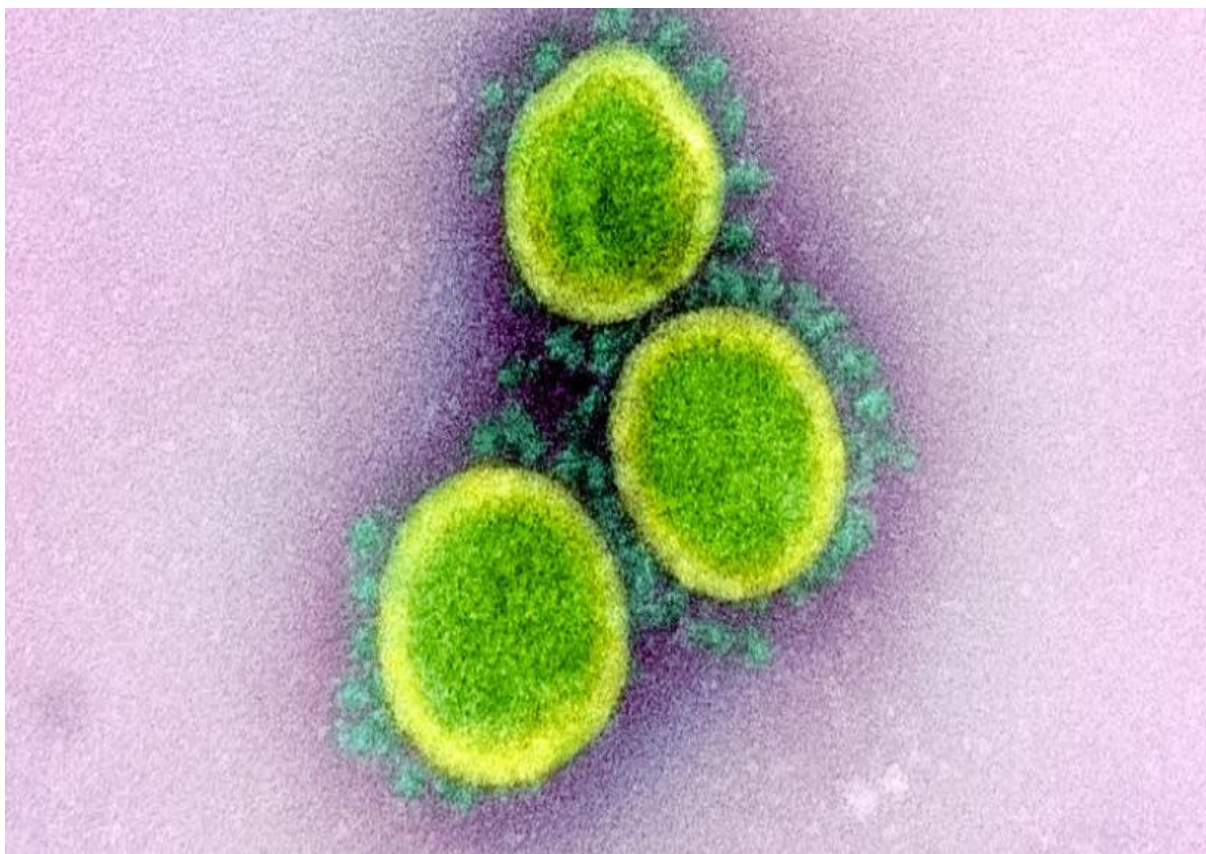


Figure 2 : Micrographie électronique à transmission de particules du virus SARS-CoV-2 [33]

2.1. Protéines structurales

La protéine N du SARS-CoV-2 se lie à l'ARN pour former la capside lors de l'assemblage du virion. Elle partage une identité d'acides aminés d'environ 90 % avec celle du SARS-CoV [34]. La protéine N est liée à la protéine M, cette dernière entoure la capside et participe au bon assemblage du virion. La protéine E est plus petite et interagit avec la protéine M pour former l'enveloppe virale (figure 3). Elle joue un rôle important dans la phase d'assemblage de la particule virale et porterait des facteurs de virulence. La protéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. La sous unité S1, ou la partie globulaire, permet l'attachement du virus à la cellule cible, tandis que la sous unité S2, ou la partie « tige », assure la fusion de membrane virale-cellulaire lors de l'entrée du virus dans la cellule [35].

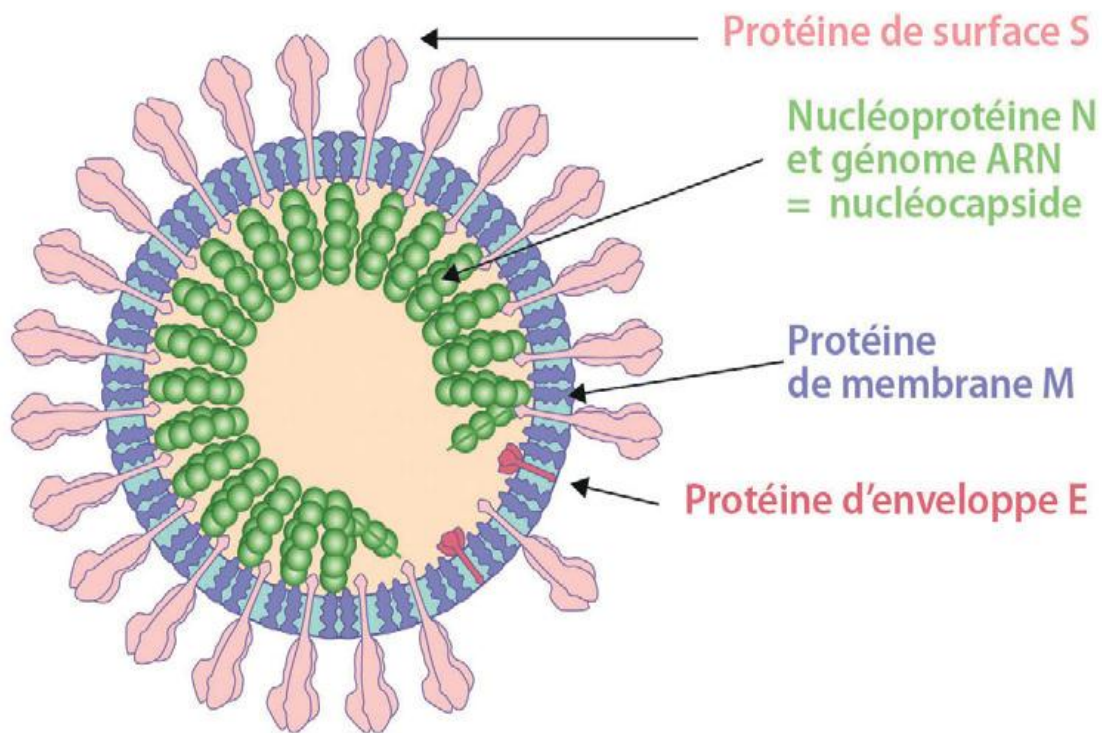


Figure 3 : Représentation schématique du virus SARS-CoV-2 [36]

2.2. Protéines non structurales

Les protéines non structurales (NSP1 à NSP16) forment un complexe de réplication-transcription. La protéine NSP1 accède à l'ARNm de l'hôte par sa liaison à la sous-unité 40 S ribosomale, elle semble jouer un rôle important dans l'inhibition de la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection de SARS-CoV. La NSP1 inhibe ensuite la traduction de l'ARNm, puis elle recrute une endonucléase qui induit un clivage des ARNm de l'hôte dans leur région 5' UTR (figure 4). Les produits clivés sont ensuite dégradés [37].

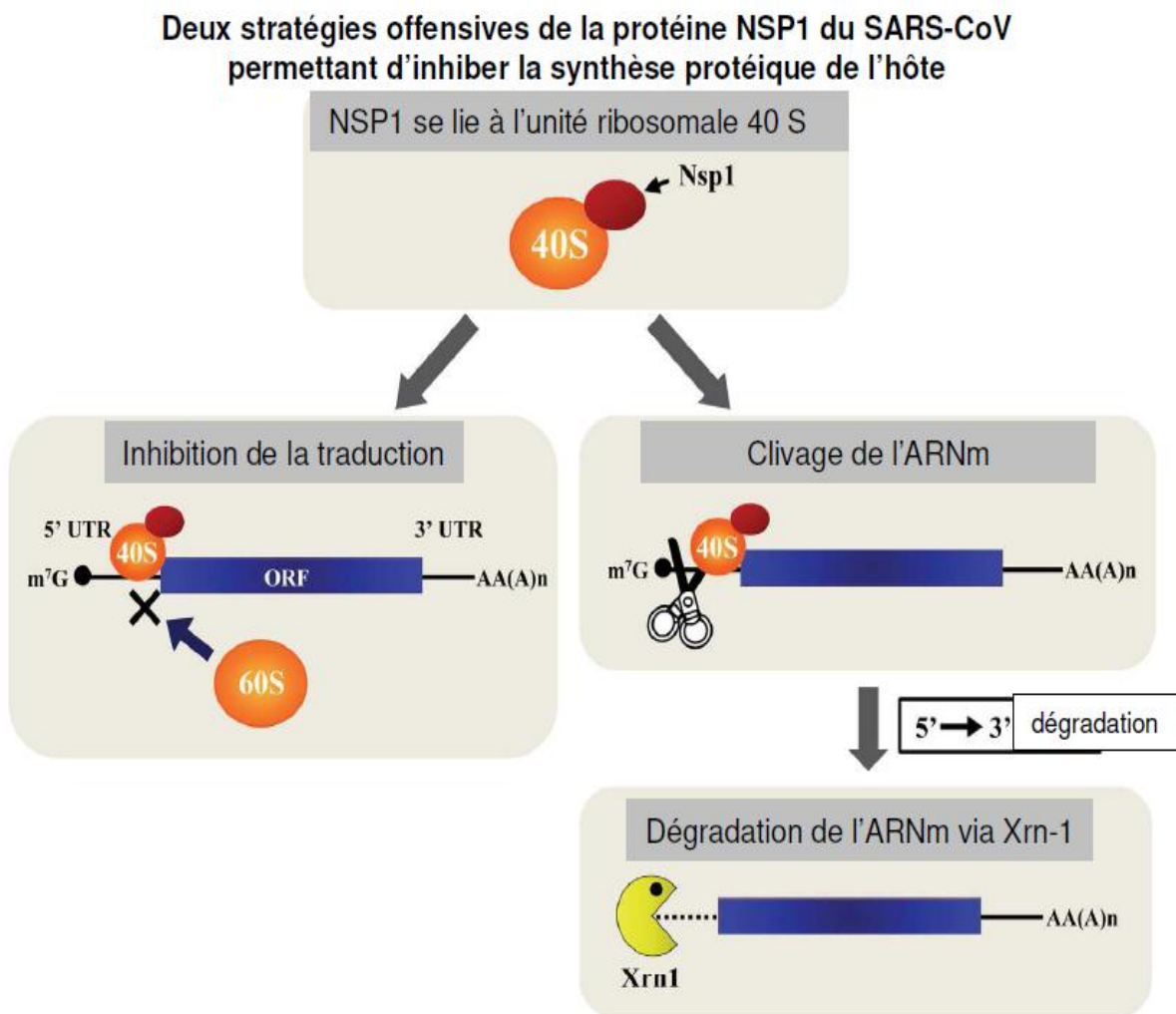


Figure 4 : Stratégies de la NSP1 du SARS-CoV dans l'inhibition de la synthèse protéique de l'hôte [37]

La protéine la plus importante du complexe de réplication-transcription est NSP3, c'est une grosse protéine multifonctionnelle. Elle comprend plusieurs domaines fonctionnels, parmi eux, la protéase papain-like (PLP), dont l'une des fonctions consiste à libérer les NSP1, NSP2 et NSP3 par clivage de la polyprotéine. Elle bloque également la réponse immunitaire innée de l'hôte [38]. Les protéines NSP3, NSP4 et NSP6 participent à la formation de la vésicule à double membrane [39]. La fonction de la protéine NSP2 est encore mal connue [40].

La protéase-picoronavirus-3Clike, ou NSP5, correspond à la protéase principale. Elle permet la libération des NSPs 4 à 16 [30]. La protéine NSP12 correspond à l'ARN polymérase ARN-dépendante. Cette enzyme intervient dans la réplication du virus, elle est étroitement liée à NSP7 et à NSP8 [41]. Il semble que NSP9 ait un rôle dans la protection de l'ARN naissant au cours de la synthèse. La protéine NSP10 fait partie du complexe de méthylation des ARNm et stabilise l'activité de NSP16. La fonction de la protéine NSP11 reste encore mal connue [42].

La protéine NSP13 qui a une activité ARN hélicase, intervient dans la réplication du génome viral, dans la régulation de la transcription et la traduction ainsi que dans l'épissage des ARNm. La très grande taille du génome et son maintien dans la nature sont rendus possible, notamment par la protéine NSP14 qui a une activité d'exoribonuclease en plus de son activité N7-méthyltransférase, dont elle joue un rôle dans la réduction du nombre d'erreurs introduites à chaque copie du génome [43]. De même, la protéine NSP15 possède un domaine d'endoribonucléase facilitant la synthèse optimale d'ARN viral [44]. Enfin la protéine NSP16 qui possède une activité ARN méthyltransférase, joue un rôle important avec l'aide de NSP14 dans la formation de la coiffe des ARNs [45].

3. Organisation du génome

Le génome de SARS-CoV-2 est un ARN simple brin de polarité positive, d'une taille allant de 29,8 kb à 29,9 kb. Il est parmi les plus longs génomes de virus à ARN connus. Il possède une coiffe méthylée en 5' et il est polyadénylé à son extrémité 3'. Le génome débute par une séquence régulatrice de transcription leader qui est suivi d'une région non traduite. Cette région précède les régions codantes du génome. L'ARN génomique se termine par une autre région non traduite suivie de la queue de polyadénosine.

On distingue 10 cadres ouverts de lecture (ORF), dont les deux tiers de cet ARN sont principalement situés dans le premier ORF (ORF1a/b) (figure 5). Le premier, l'ORF1a, code une polyprotéine nommée pp1a et code pour 11 NSP. Au cours de la traduction, avec une fréquence d'un tiers, la pp1a est prolongée en une polyprotéine plus longue (pp1ab) par un mécanisme de glissement du cadre de lecture permettant la production des 16 NSP [46].

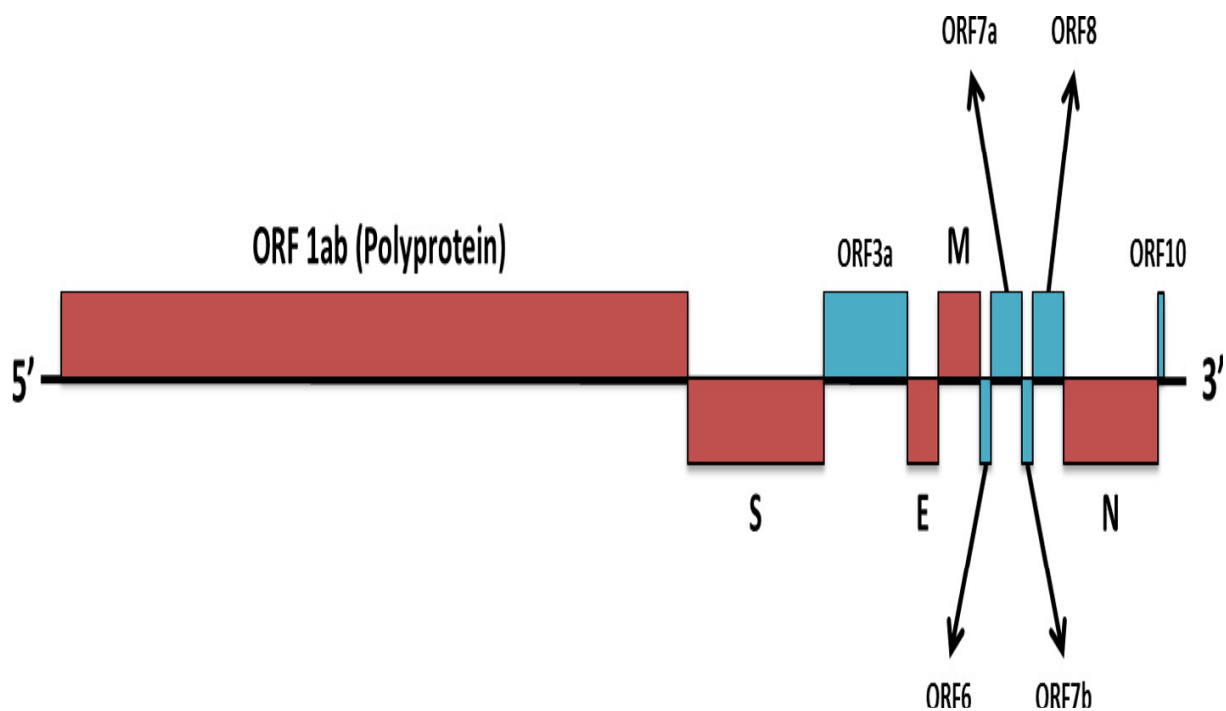


Figure 5 : Organisation du génome de SARS-CoV-2 [47]

Le dernier tiers du génome encode les protéines structurales telles que la glycoprotéine de surface S, la protéine de membrane M, la nucléocapside N, la protéine d'enveloppe E et un nombre variable de protéines accessoires. L'ordre des gènes, inchangé, est 5'-réplicase-S-E-M-N-3' [48]. Les gènes des protéines accessoires sont intercalés entre les gènes des protéines structurales. Chaque gène est précédé d'une séquence régulatrice de la transcription nécessaire à l'expression de chacun de ces gènes [30].

4. Cycle viral

La protéine S qui est présente sur la surface du virus de SARS-CoV-2 permet l'entrée du virus dans les cellules en interagissant avec le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) [49]. Ce récepteur s'exprime dans différents types cellulaires, telles que les cellules de l'œsophage supérieur, du poumon, du rein et des testicules et les cellules épithéliales de l'intestin [50]. Il a été identifié expérimentalement comme récepteur pour d'autres coronavirus, dont le virus SARS-CoV. Le récepteur ACE2 participe à la régulation de la pression sanguine artérielle.

La protéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1, de forme globulaire, contient un domaine de liaison au récepteur (RBD), qui est responsable de la reconnaissance et de la liaison avec le récepteur de surface cellulaire ACE2 (figure 6). La sous-unité S2 est, quant à elle, impliquée dans la fusion membranaire. L'attachement du virion à la cellule hôte est initié par les interactions entre le RBD de la protéine S et son récepteur, le RBD est donc fortement associé au tropisme tissulaire du virus et à son spectre d'hôtes [35].

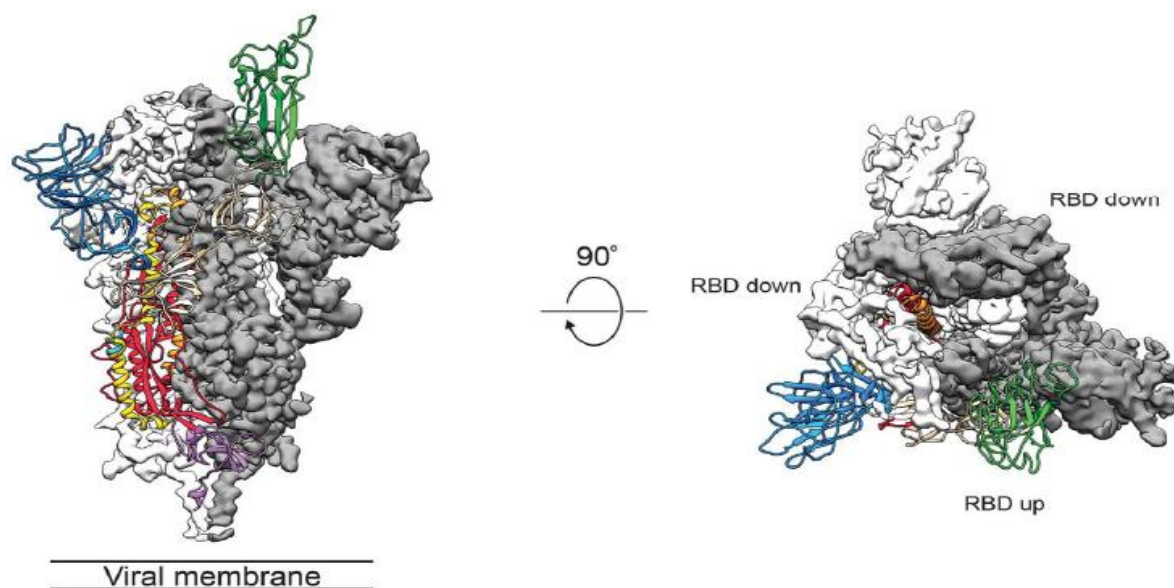


Figure 6 : Structure tridimensionnelle du SARS-CoV-2 de la protéine S avec un seul RBD up. Les deux RBD down sont colorés en blanc ou en gris et le RBD up est coloré en vert [51]

Lors de la liaison à l'ACE2, SARS-CoV-2 utilise une protéase à sérine transmembranaire 2 (TMPRSS2) pour activer la fusion de leur enveloppe virale avec les membranes des cellules cibles (figure 7). Son importance est confirmée par la preuve que l'entrée de SARS-CoV et SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes est partiellement bloquée par le mésylate de camostat, un inhibiteur de TMPRSS2 [52]. En effet, la protéase TMPRSS2 permet d'activer la protéine S virale, la rendant ainsi apte à interagir avec le récepteur ACE2. Elle est également fortement exprimée dans les poumons, et contribuant à la propagation de l'épidémie [53].

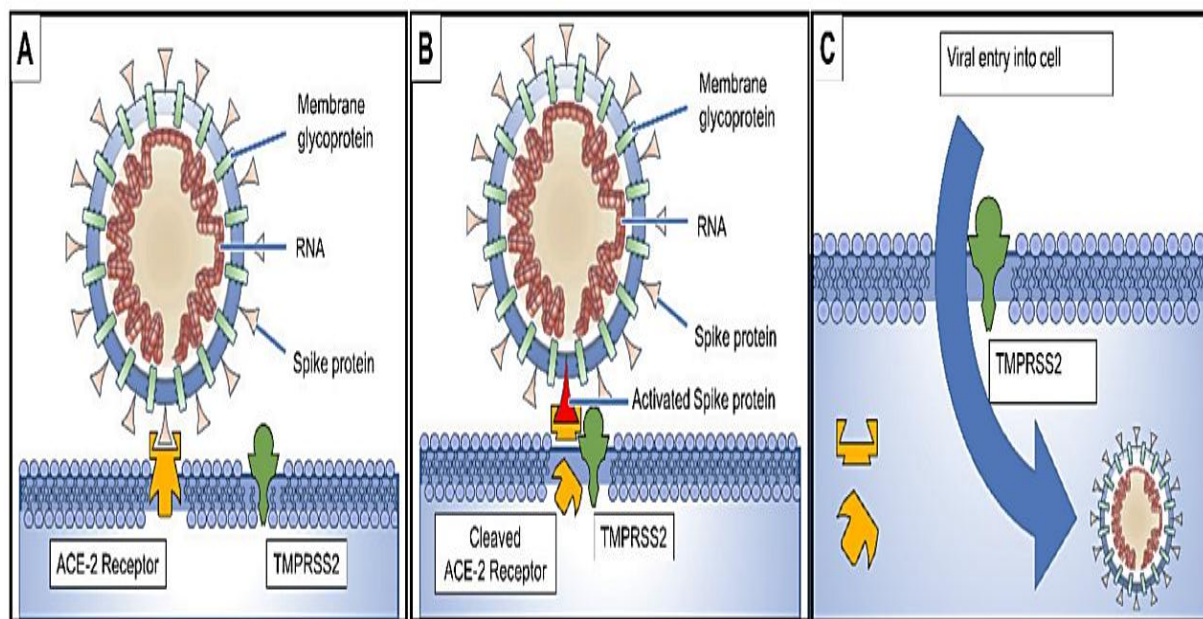


Figure 7 : (A) Liaison de la protéine S à l'ACE2 ; (B) processus d'activation de la protéine S ; (C) l'entrée de virus dans la cellule hôte [53]

L'entrée du virus dans la cellule se fait suite à la fusion des membranes virales et cellulaires (figure 8). Les structures virales sont ensuite dégradées, à l'exception du génome qui, débarrassé de la capside, se trouve libéré dans le cytoplasme de la cellule infectée, pour qu'il puisse interagir avec la machinerie cellulaire. La première étape est la synthèse de 16 protéines non structurales, qui s'organisent pour former le complexe de transcription-réplication dans une vésicule à double membrane [54]. Ce complexe intervient dans la réplication du génome viral et la transcription discontinue.

Comme pour tout virus à ARN de polarité positive, la deuxième étape, après synthèse du complexe de réplication-transcription, consiste en la synthèse d'ARN négatif intermédiaire (figure 8). Ce dernier sera ensuite utilisé comme matrice pour la production des ARN positifs génomiques de pleine longueur. De plus, une série d'ARNm sous-génomiques de longueurs différentes seront synthétisés par transcription discontinue à partir du brin d'ARN viral de sens positif, et serviront à la production de protéines structurales et protéines accessoires utilisées pour la synthèse de nouveaux virions (figure 9).

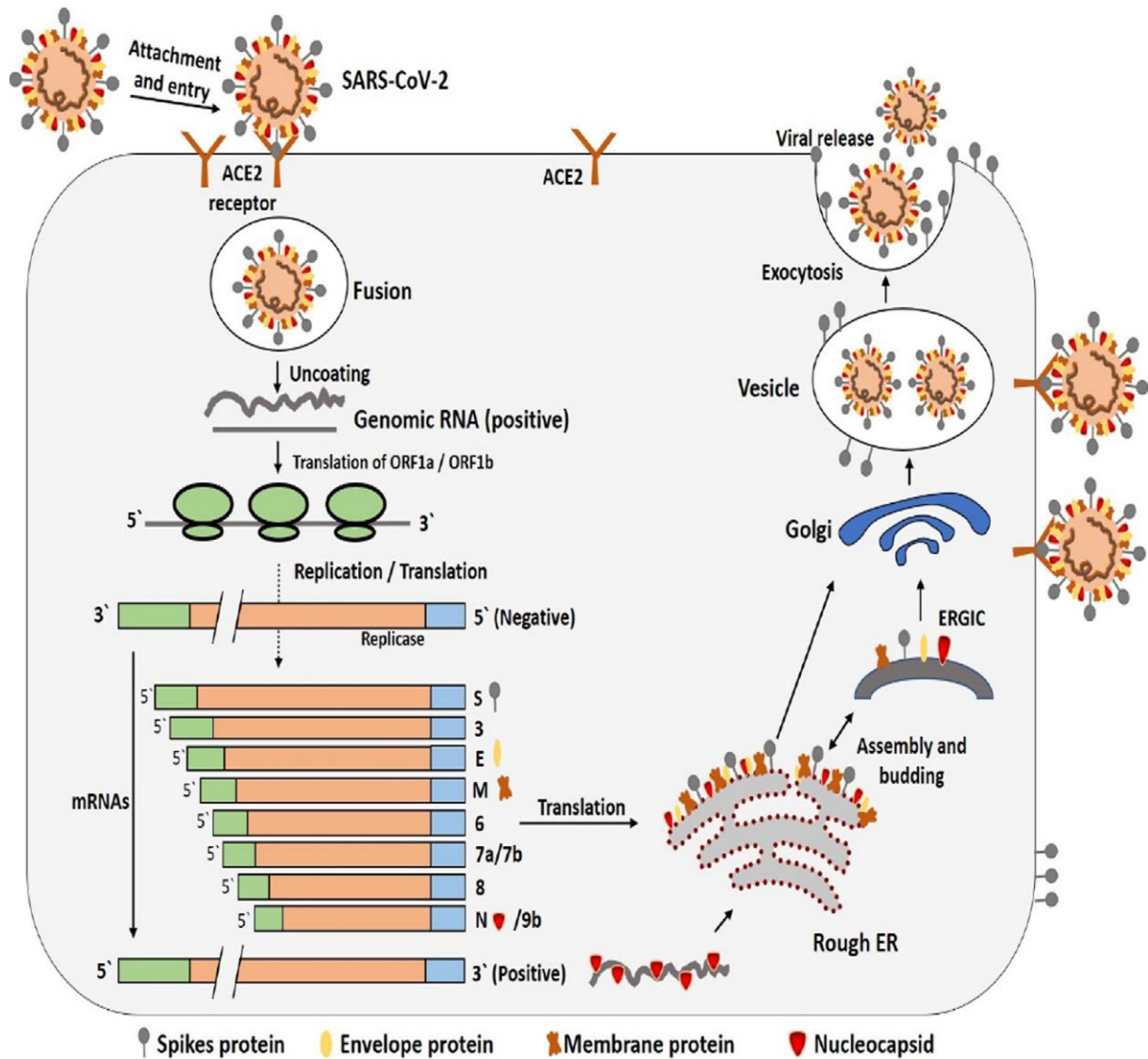


Figure 8 : Cycle viral de SARS CoV-2 où ACE2 a été utilisé seul pour l'entrée dans la cellule hôte [55]

La protéine N se fixe à l'ARN génomique pour former la nucléocapside hélicoïdale. Les protéines S, M et E sont insérées dans la membrane du réticulum endoplasmique. Elles migrent le long de la voie de sécrétion jusqu'au compartiment intermédiaire entre l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique que l'on nomme ERGIC où a lieu l'assemblage des virions [56]. La nucléocapside va s'associer à l'enveloppe virale formée des protéines M, S et E par l'intermédiaire d'une interaction avec la protéine M formant ainsi un virion. Après leur bourgeonnement à l'intérieur de vésicules, les virions sont transportés à l'extérieur de la cellule en suivant la voie sécrétoire [57].

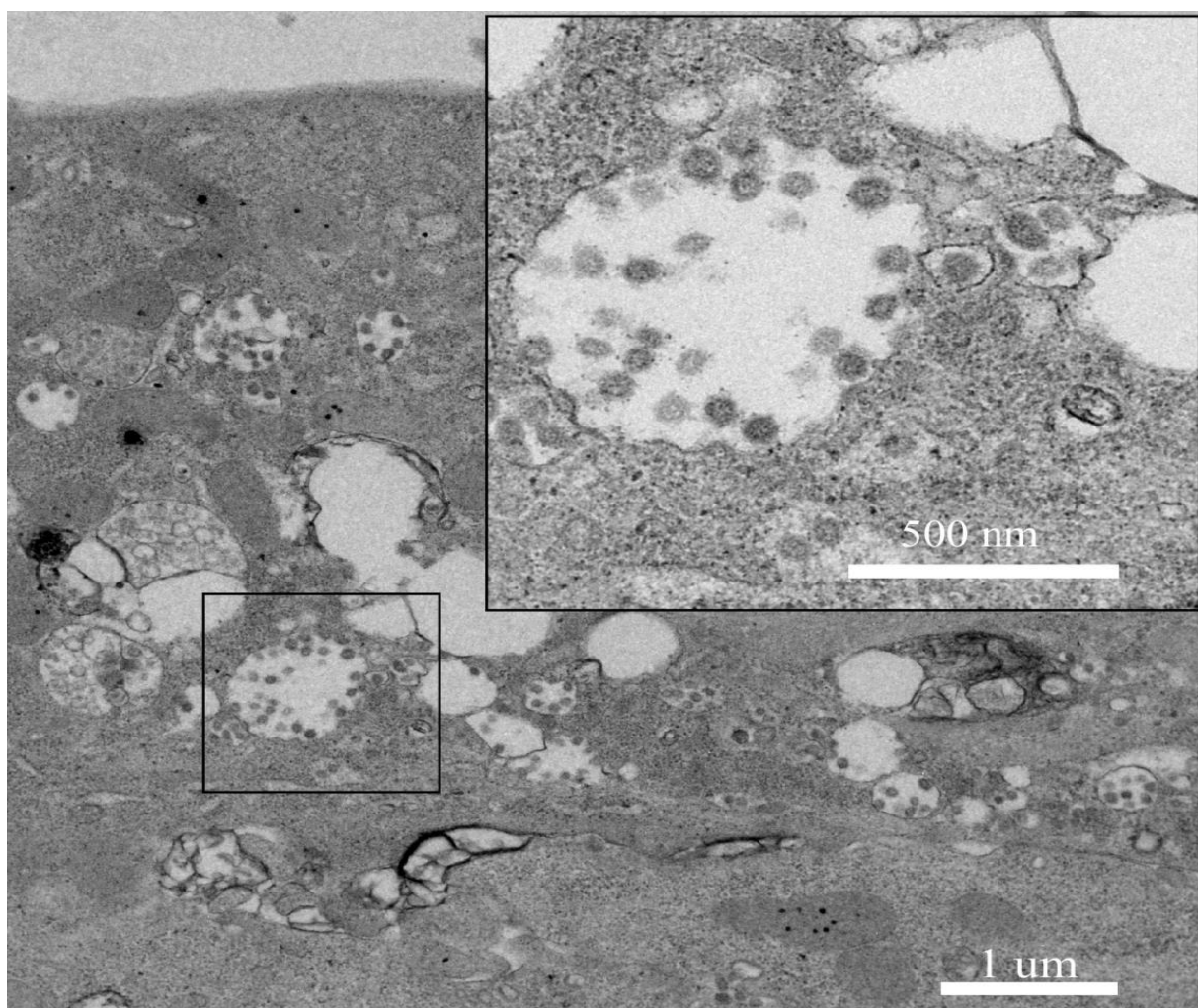


Figure 9 : Vue au microscopie électronique de virions de SARS CoV-2 dans des cellules Vero E6 infectées [27]

5. Caractères antigéniques

Les coronavirus présentent une grande diversité génétique liée à la plasticité de leur génome. Leur évolution est le résultat de deux principales caractéristiques particulières des coronavirus. Tout d'abord l'évolution graduelle par l'apparition de mutations à type de substitutions, de délétions ou d'insertions, ayant comme conséquences l'émergence de nouveaux variants. Ensuite, l'échange horizontal de matériel génétique (recombinaison génétique) qui peut être autologue ou hétérologue. Un tel échange, s'il se produisait, aboutirait peut-être à l'émergence d'un nouveau coronavirus aux caractéristiques phénotypiques imprévisibles.

Premièrement, le génome des coronavirus est d'une taille comprise entre 27 000 et 32 000 nucléotides, c'est l'une des plus grands ARN viral connu. Les coronavirus sont donc dotés d'une plasticité dans l'intégration, la modification et l'adaptation de leurs gènes [58]. Ainsi, l'apparente plasticité de la protéine S, et plus particulièrement du RBD, permettrait aux coronavirus de s'adapter à différents récepteurs cellulaires, ce qui pourrait influencer de façon assez importante la biologie du virus, notamment le tropisme tissulaire ou la virulence. En plus, cette plasticité de la protéine S permettrait aussi de s'attacher sur des récepteurs hétérologues de différentes espèces, ce qui leur conférerait un avantage décisif pour franchir la barrière d'espèce [59].

Deuxièmement, les événements de recombinaison génétique chez les coronavirus correspondent à un échange de matériel génétique qui peut être autologue lorsque l'échange se produit entre deux virus de la même espèce animale, ou hétérologue entre espèces animales différentes. Ces événements de recombinaison génétique chez les coronavirus humains ont été largement documentés. Ainsi, une étude moléculaire suggère que le SARS-CoV est le résultat d'une recombinaison entre un coronavirus de mammifère et un coronavirus aviaire [60]. Le gène codant pour la protéine S est particulièrement affecté par ces événements de recombinaison, qui a des conséquences sur le tropisme tissulaire, l'entrée dans les cellules hôtes et donc le passage de la barrière d'espèce [61].

Suite à une étude de génotypes à partir de différents patients de plusieurs provinces en Chine, il a été observé que SARS-CoV-2 avait fait l'objet de mutations chez ces différents patients [62]. De même, une analyse génétique a été effectuée sur une population de 103 génomes du SARS-CoV-2, ce qui a permis de classer deux types d'évolution du SARS-CoV-2, le type L (~ 70 %) et le type S (~ 30 %). Les souches de type L, dérivées de type S, sont évolutivement plus agressives et contagieuses puisqu'elles seraient responsable de 70 % des cas déclarés contre 30 % pour le type S [63]. Une autre étude est menée sur 32 génomes de souches circulant en Chine, en Thaïlande et aux États-Unis entre le 24 décembre 2019 et le 23 janvier 2020. Cette étude a indiqué une expansion au fil du temps de la diversité génétique de SARS-CoV-2 [64].

De nouveaux variants du SARS-CoV-2 apparaissent à mesure que le virus continue de se propager dans le monde. Quatre variants ont été qualifiés de variants préoccupants [111] : le variant VOC 202012/01 (20I/501Y.V1) originaire du Royaume-Uni, le variant 20H/501Y.V2 originaire d'Afrique du Sud et le variant 20J/501Y.V3 originaire du Brésil, et également le variant 21A/S:478k détecté pour la première fois en Inde. Ces variants émergents présentent des modifications réparties sur le génome viral dont la majorité est localisée sur la protéine S [65].

Le 14 décembre 2020, le Royaume-Uni a signalé à l'OMS la circulation du 1^{er} variant préoccupant 501Y.V1, identifié le 20 septembre 2020 dans le Kent (Sud-Est de l'Angleterre). Ce variant de la lignée B.1.1.7 dérive du clade 20B du SARS-CoV-2. Quatre jours plus tard, les autorités sud-africaines ont annoncé la détection du 2^{ème} variant 501Y.V2 de la lignée B.1.351. Ce dernier dérive du clade 20C du SARS-CoV-2. Le variant brésilien, quant à lui, a été notifié en janvier 2021 à l'OMS par les autorités japonaises. Ce virus de la lignée P.1 était détecté chez des voyageurs en provenance de l'Etat d'Amazonas, au Brésil [65]. Enfin, le variant 21A/S:478k dit « indien » de la lignée B.1.617.2, a été détecté pour la première fois en Inde en octobre 2020. Il a été déclaré comme variant préoccupant par l'OMS le 11 mai 2021 [111].

Ces variants émergents présentent de multiples mutations, dont certaines dans le domaine de liaison au récepteur de la protéine S. Les mutations N501Y, K417N/T et E484K sont localisées au niveau du RBD. Les trois premiers variants présentent tous la mutation N501Y (substitution de l'asparagine par la tyrosine en position 501). Par contre, seuls les variants 501Y.V2 et 501Y.V3 présentent en plus la mutation E484K (substitution de l'acide glutamique par lysine en position 484). En outre, le variant 501Y.V3 est porteur de la mutation K417T, tandis que le variant 501Y.V2 est porteur de la mutation K417N [66]. Le 4^{ème} variant dit « indien », quant à lui, contient les deux mutations clés L452R et T478K du domaine de liaison au récepteur de la protéine S.

6. Propriétés physico-chimiques

La stabilité de plusieurs coronavirus (SARS-CoV, MERS-CoV, TGEV, MHV) a été testée expérimentalement sur 13 surfaces différentes. Les résultats montrent que les coronavirus testés peuvent rester infectieux sur ces surfaces entre deux heures et six jours, et pour une durée plus courte si la température ambiante approche les 30°C. Cette même étude montre que ces coronavirus restent viables jusqu'à cinq jours après leur pulvérisation sur de l'acier inoxydable, du verre ou de la céramique, de deux à six jours sur le plastique, de quelques heures sur le latex et l'aluminium [67].

Une autre étude [68] a comparé le virus SARS-CoV-2 et le virus SARS-CoV-1 pour leur persistance sur différents types de surface (figure 10). Le titre viral est fortement réduit après 72 heures sur le plastique, et après 48 heures sur l'acier inoxydable. Les demi-vies médianes d'élimination du SARS-CoV-2 sont d'environ 5,6 heures sur l'inox et de 6,8 heures sur le plastique. Sur le carton, aucune persistance n'a été détectée après 24 heures, et sur le cuivre, après 4 heures.

La même étude [68] montre aussi que le SARS-CoV-2 reste viable et infectieux dans les aérosols jusqu'à 3 heures : cet aspect doit être pris en compte en laboratoire en cas d'incident de manipulation ayant généré un aérosol ou en cas d'incident survenant lors de la centrifugation d'échantillons à risque élevé. Enfin les auteurs concluent à une absence de différence de persistance environnementale entre les deux virus testés.

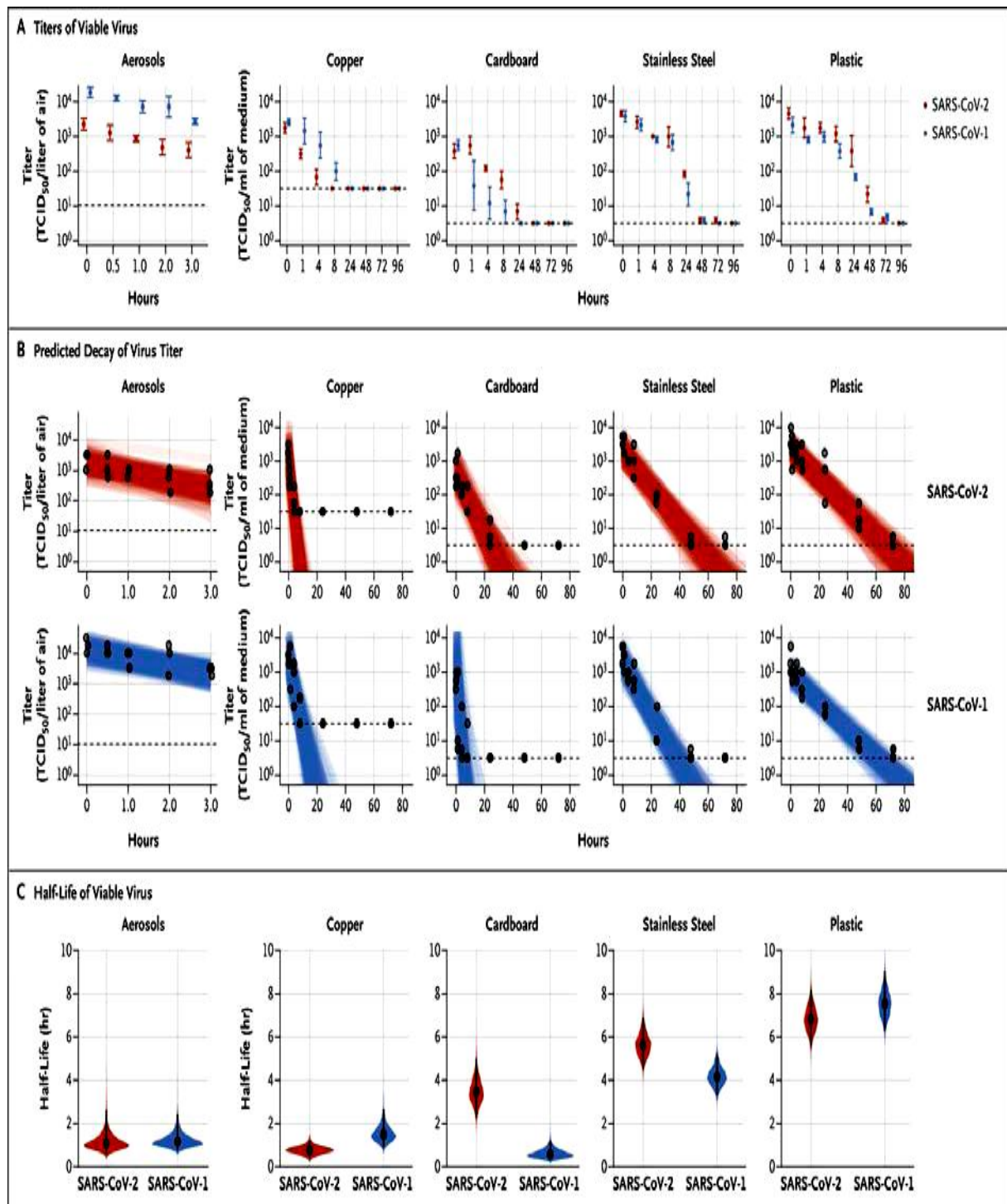


Figure 10 : Comparaison entre le virus SARS-CoV-2 et le virus SARS-CoV-1 pour leur persistance, les prédictions de diminution de titres infectieux et le temps de demi-vie de l'infectiosité sur différents types de surface [68]

Ces études soulignent donc une persistance du SARS-CoV-2 sur différentes surfaces et révèlent que le plastique et l'acier inoxydable offrent une plus grande stabilité au virus. Alors il sera nécessaire de réaliser des études complémentaires pour caractériser le pouvoir infectant des particules virales persistantes compte tenu de la diminution importante de la charge virale.

Il a été montré que la persistance du virus sur différentes surfaces ne résiste pas à un nettoyage classique. En effet, les coronavirus humains tels que les SARS-CoV ou MERS-CoV peuvent être efficacement inactivés par des procédures de désinfection des surfaces avec des solutions titrant 62-71 % d'éthanol, 0,5 % de peroxyde d'hydrogène ou 0,1 % d'hypochlorite de sodium avec un temps de contact minimum de 1 minute [67]. En revanche le SARS-CoV-2 est résistant aux pH compris entre 3 et 10 et stable à 4°C pendant au moins 14 jours mais il est inactivé en 5 minutes par la chaleur à 70°C [69].

EPIDEMIOLOGIE

IV. EPIDEMIOLOGIE

1. Réservoir de virus

Le SARS-CoV-2 est d'origine animale avec ou sans intervention d'un hôte intermédiaire. La découverte de plusieurs séquences virales apparentées à celle du SARS-CoV-2 chez plusieurs espèces de chauves-souris du genre *Rhinolophus* (figure 11) mais aussi chez des pangolins malais (*Manis javanica*) (figure 12) a conduit à l'hypothèse selon laquelle le SARS-CoV-2 trouverait ses origines chez des espèces de chauves-souris et de pangolins [2].



Figure 11 : *Rhinolophus affinis* [70]



Figure 12 : *Manis javanica* [71]

Human Pangolin
Bat Civet

SARS-CoV-2

SARS-CoV

0.00
0.02
0.04
0.06
0.08
0.10
0.12
0.14
0.16
0.18

Sequences labeled include: Sweden/01/2020, Nepal/61/2020, Wuhan/WIV05/2019, Wuhan/IVDC-HB-04/2020, Wuhan/WIV04/2019, Wuhan-Hu-1/2019, Wuhan/IVDC-HB-01/2019, Japan/KY-V-029/2020, Wuhan/IPCAMS-WH-01/2019, USA/IL/1/2020, USA/AZ/1/2020, USA/TX/1/2020, bat_Yunnan/RaTG13/2013, pangolin/Guangdong/P2S/2019, pangolin/Guangdong/1/2020, pangolin/Guangxi/PBE/2017, pangolin/Guangxi/P4L/2017, pangolin/Guangxi/P5L/2017, pangolin/Guangxi/P1E/2017, bat_SL_CoV_ZC45, bat_SL_CoV_ZXC21, LYR/1/2019, HKU3_5, HKU3_2, Rm1, R4092, WNF_31C, As6528, Rs4247, Rs672, Rs4081, Rs4265, Rs7327, Rs9401, RsSHC014, Rs4084, WIV1, Rs3367, Rs4874, Rs4231, civet007, civet010, PC4_136, GZ0402, GZ0401, GDH_BJH01, TW7, TW8, CUHK_AG03, Tor2, TW3, TW1.

26

2. Modes de transmission

La connaissance des modes de transmission constitue un élément clé dans l'établissement des stratégies de prévention des infections respiratoires virales, et cela d'autant plus qu'il n'existe pas encore de traitement spécifique pour beaucoup d'entre elles. La transmission interhumaine du virus SARS-CoV-2 a été documentée avec l'identification de cluster familial et d'une augmentation rapide du nombre de cas [75].

La durée moyenne d'incubation, définie comme l'intervalle entre la date d'un premier contact avec un patient suspect ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des symptômes, était de 3 à 5 jours avec une durée maximale classiquement estimée à 14 jours. Ainsi, elle était estimée à 5,2 jours et pour 95 % des patients les symptômes apparaissaient dans les 12,5 jours suivant le contage [76]. De même, elle était estimée à 4 jours dans une autre étude [5].

La transmission aérienne par gouttelettes respiratoires (particules de diamètre $> 5\mu\text{m}$) se produit lorsqu'une personne infectée émet des gouttelettes contenant des particules virales lors de la toux, des éternuements ou encore lors de la parole ou la respiration. Ces gouttelettes atterrissent sur la muqueuse respiratoire ou la conjonctive oculaire d'une personne à proximité, généralement à une distance d'environ deux mètres, mais peut-être plus loin [77]. Les gouttelettes peuvent également se fixer sur les surfaces et peuvent être transférées à une autre personne lorsqu'elle entre en contact avec ces surfaces.

La transmission aérienne peut également se produire à travers de petites particules (noyaux de gouttelettes de diamètre $< 5\mu\text{m}$ ou aérosols), qui sont issus de l'évaporation de gouttelettes provenant de la toux ou des éternuements ou par aérosolisation de matériel infectieux [78]. Les petites particules peuvent rester dans l'air pendant de longues périodes et peuvent être transmises à d'autres personnes sur de longues distances par les écoulements d'air [79]. Il n'y a pas encore de preuves rapportées spécifiquement pour une infection à SARS-CoV-2 par cette voie de transmission. Cependant le HCSP recommande de ne pas exclure ce mode de transmission en milieu clos de soins et dans les environnements intérieurs clos, confinés, mal aérés ou insuffisamment ventilés [80]. Vu le nombre important de cas confirmés sur le bateau de croisière « Diamond Princess » ou le porte-avion « Charles de

Gaule », il est intéressant de s'interroger sur ce mode afin de définir sa place dans la transmission du SARS-CoV-2.

La transmission par des sujets porteurs du virus sans symptôme est aussi possible et a été décrite à plusieurs reprises [81], or ces sujets ne toussent pas régulièrement et produisent principalement de fines particules (diamètres < 5µm). Parmi 634 cas confirmés d'infection à SARS-CoV-2, 17,9 % étaient asymptomatiques lors de l'épidémie survenue sur le bateau de croisière « Diamond Princess » [82]. En plus, l'infection par le SARS-CoV-2 chez les enfants semble plus fréquemment asymptomatique. L'impact épidémiologique de ces formes asymptomatiques n'est pas encore clair sur la transmission interhumaine du virus.

L'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté dans les échantillons de selles au 7^{ème} jour de la maladie [83]. De plus, l'excrétion du virus a été mise en évidence chez certains patients après la disparition des symptômes [84]. Toutefois, le caractère infectieux du virus détecté dans les selles chez certains cas n'est pas avéré et le risque de transmission fécale du virus SARS-CoV-2 n'a pas été documenté [85].

Les cas de contamination et/ou d'infection des animaux domestiques sont sporadiques au regard de la circulation du virus chez l'être humain. A ce jour, il n'y a pas de démonstration scientifique sur le risque d'une contamination Homme-Animal domestique par le virus SARS-CoV-2. Il est recommandé aux personnes atteintes du COVID-19 qui détiennent des animaux de compagnie d'appliquer les principes de bonnes pratiques d'hygiène mais il n'est pas justifié de prendre des mesures visant les animaux de compagnie, qui pourraient compromettre leur bien-être [86].

En l'état actuel des connaissances, la possible contamination des denrées alimentaires à partir d'un animal infecté a été exclue [86]. L'humain infecté peut contaminer les aliments dans le cas de mauvaises pratiques d'hygiène, par des gouttelettes respiratoires lorsqu'il éternue, tousse ou expire. A ce jour, aucun cas de transmission de la COVID-19 lié à la consommation d'aliment contaminé n'a été signalé [87]. Quoi qu'il en soit, il est rappelé que la cuisson (4 minutes à 63°C) des aliments est un moyen efficace pour inactiver les coronavirus [86]. En plus, le respect des bonnes pratiques d'hygiène est primordial et permet de prévenir la contamination des aliments par le virus SARS-CoV-2.

3. Contagiosité et létalité

Le potentiel de contagiosité peut s'évaluer par le taux de reproduction de base noté R_0 , c'est le nombre moyen d'individus qu'une personne infectera tant qu'elle sera contagieuse. Lors du premier mois de l'épidémie en Chine, le R_0 était estimé à 2,6 [88]. En mars 2020, il était probablement supérieur, estimé à 3,3 [89]. Ainsi, la transmissibilité du SARS-CoV-2 est supérieure à celle de la grippe saisonnière et du MERS-CoV, et est comparable avec celle du SARS-CoV. Au Maroc, les mesures préventives ont contribué à la chute du R_0 de 1,36 à 1,00 (figure 14) entre le 20 mars 2020, début du confinement sanitaire, et le 06 mai 2020 [90].

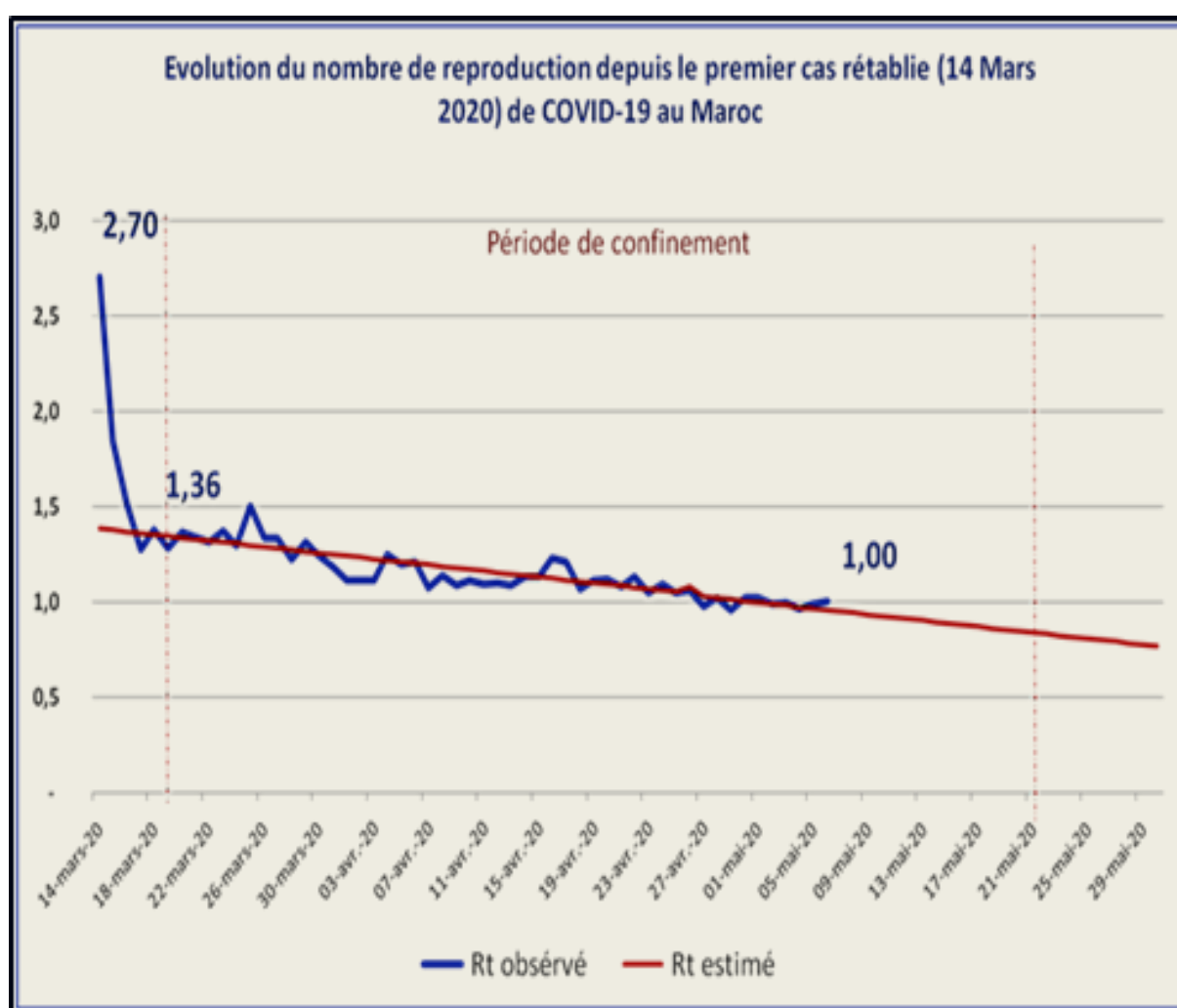


Figure 14 : Evolution du taux de reproduction au Maroc [90]

Il est difficile de connaître avec certitude le taux de létalité de COVID-19. Il dépend principalement de la stratégie diagnostique de chaque pays, il sera plus élevé en cas de diagnostic ciblant uniquement les patients symptomatiques, alors qu'il sera plus faible dans le cadre d'un dépistage massif. Sans oublier que d'autres paramètres sont à prendre en compte pour expliquer les divergences de létalité entre les pays, comme l'accès aux soins.

La première évaluation de létalité a été communiquée le 14 février 2020 par le centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, à partir de 44 672 premiers cas confirmés dont 1 023 décès, le taux de létalité était alors estimé à 2,3 % [91]. Le 3 mars 2020, l'OMS a déclaré un taux de létalité de 3,4 % [92], taux semblant faible comparé à celui du SARS et du MERS, mais plus élevé par rapport à celui de la grippe saisonnière. Au Maroc, après plus de 3 mois du début de la crise, le taux de létalité, estimé à moins de 2,6 % était parmi les plus faibles du monde [93].

4. Facteurs favorisants

L'ensemble de la population peuvent être touchées différemment par l'infection au SARS-CoV-2. Cependant, comme pour plusieurs maladies infectieuses, certaines personnes sont parfois plus exposées au risque de développer des complications sévères à la suite d'infection, en raison de leur âge et de leur état de santé, notamment les patients connus pour des maladies chroniques (maladies cardiovasculaires, hypertension artérielle, diabète, maladies respiratoires...) ou immunosupprimés, notamment par des traitements (malades greffés ou sous chimiothérapie/radiothérapie active) [94].

Le Maroc compte 8,4 millions d'individus qui seraient les plus à risque d'infection ou de décès par rapport à la COVID-19 (figure 15). Il s'agit de la population âgée de 65 ans et plus (2,6 millions, dont 1,7 millions souffrant au moins d'une maladie chronique) et de la population âgée de moins de 65 ans et souffrant d'au moins une maladie chronique (5,8 Millions) [90].

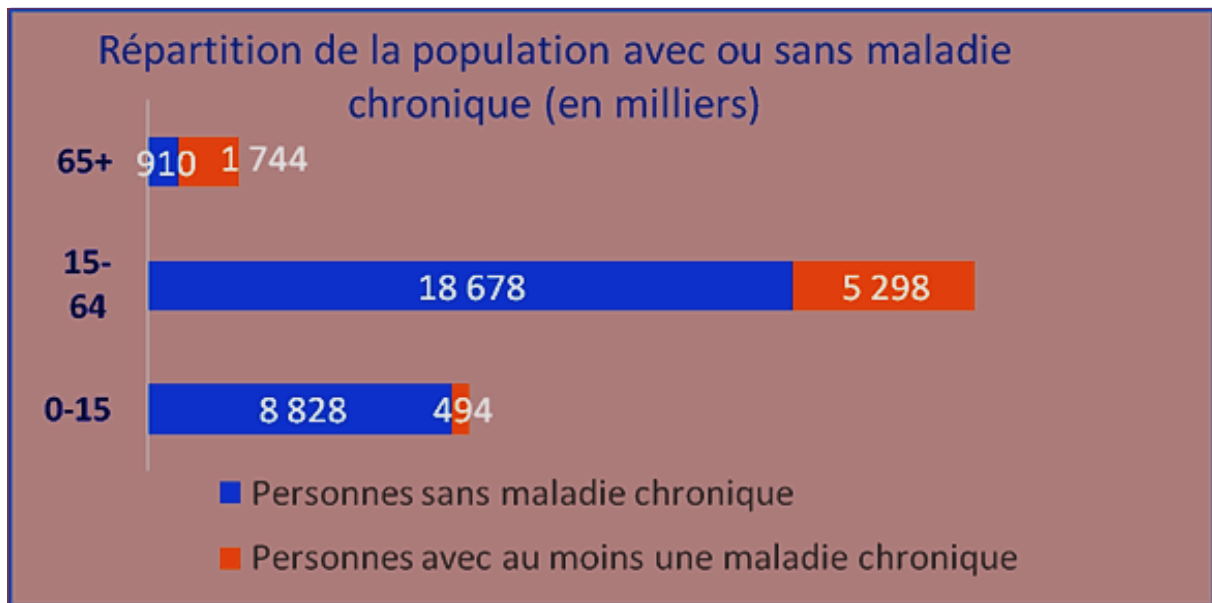


Figure 15 : Répartition de la population marocaine avec ou sans maladie chronique [90]

En ce qui concerne le facteur de l'âge, selon une publication [91] portant sur 72 314 patients rapportés, 44 672 ont été confirmés, le plus grand nombre de cas confirmés (22,4 %) concerne la tranche d'âge des 50-59 ans, suivie par les tranches d'âge des 60-69 ans et des 40-49 ans (19,2 % chacune), puis les tranches d'âge des 30-39 ans (17,0 %). Seulement 1,2 % des cas ont entre 10-19 ans et 0,9 % sont âgés de moins de 9 ans, tandis que les patients de 80 ans et plus comptent 3,2 % des cas. Pour le sexe, la même étude présente les hommes comme étant un peu menacés, 51,4 % des cas étaient des hommes contre 48,6 % des femmes. Alors que d'autres études ne trouvent pas de différences significatives selon le sexe en analyse univariée [95, 96].

Au niveau cardiaque, le virus SARS-CoV-2 a un double impact. D'une part, les patients ayant des maladies cardiovasculaires préexistantes sont plus à risque de formes graves et de décès. D'autre part, le virus peut causer des lésions cardiovasculaires pouvant engager le pronostic vital [97]. De plus, le traitement associé au COVID-19 peut avoir des effets indésirables cardiaques. Ainsi, le taux de mortalité était plus élevé chez les patients de cette catégorie (10,5 %) par rapport au taux de mortalité globale qui ne dépassait pas les 2,3 % [98].

L'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus fréquent chez les patients atteints de COVID-19 entrant en réanimation, et est associé à un sur-risque de décès [99]. Dans une étude réalisée entre le 5 février 2020 et le 15 mars 2020 à l'hôpital Huo Shen Shan à Wuhan [100], 29,5 % des personnes admises, soit 850 patients, souffraient d'hypertension, 4,0 % de ces patients sont morts contre 1,1 % pour ceux qui ne souffraient pas d'hypertension, après ajustement pour les facteurs qui pourraient affecter leurs résultats, les auteurs ont calculé que le risque de décéder de COVID-19 pour un hypertendu admis à l'hôpital était deux fois supérieur (2,12 fois) aux autres. La même étude affirme que le risque est encore plus important pour les patients qui ne prenaient pas de traitement antihypertenseur pour contrôler leur état.

Le SARS-CoV-2 est un virus à tropisme respiratoire, les patients souffrant de pathologies respiratoires chroniques étaient considérés à risque de développer une forme sévère de COVID-19. D'après l'étude du centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, le taux de létalité était de 6,3 % pour les maladies respiratoires chroniques [91]. L'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) comptent parmi les maladies respiratoires chroniques dont la prévalence dans la population générale est élevée.

Les données provenant de patients américains atteints de COVID-19 en mars 2020 [101], indiquent que la proportion de patients asthmatiques était de 27,3 % chez les adultes âgés de 18 à 49 ans, de 13,2 % chez ceux âgés de 50 à 64 ans et de 12,9 % chez ceux de 65 ans ou plus. Chez les enfants asthmatiques, aucune donnée probante n'indique qu'ils courent un risque accru de COVID-19 [102].

En ce qui concerne la BPCO, une méta-analyse regroupant sept études montre une prévalence basse de BPCO chez les patients avec maladie COVID-19 sévère (4,5 %) et nécessitant une admission aux soins intensifs (9,7 %). Pourtant, il apparaît que la BPCO est la comorbidité la plus fortement prédictive d'infection COVID-19 sévère et d'admission aux soins intensifs [103]. En ce sens, une étude chinoise sur 1590 cas confirmés de COVID-19 dans laquelle on retrouve une faible prévalence de BPCO (1,5 %), mais un risque de maladie plus sévère [95].

Le diabète déséquilibré ou compliqué semble être un facteur de sévérité de l'état clinique d'un patient atteint de COVID-19 [104] mais est-il un facteur de susceptibilité ? En Italie, à Padoue, 8,9 % des patients atteints de COVID-19 âgés en moyenne de 65 ans sont diabétiques alors que la prévalence des diabétiques dans cette région pour la même classe d'âge est de 11 % [105]. De même, en Chine, la prévalence des diabétiques âgés en moyenne de 49,6 ans parmi les patients atteints de COVID-19 (10,3 %) est inférieure à celle de la population générale (12,3 %) [106]. Ainsi, les patients diabétiques n'ont pas plus de risque d'être contaminés que tous les autres citoyens, à tranche d'âge équivalents.

Le tabagisme est un facteur de risque majeur des maladies broncho-pulmonaires et des infections. Par ailleurs, dans le geste de fumer, les doigts sont au contact des lèvres, ce qui augmente la possibilité que le virus passe de la main à la bouche, de même, les appareils utilisés dans les milieux communautaires et sociaux, tels que les pipes à eau, passent de main en main, peut faciliter la transmission du virus d'un utilisateur à l'autre [107]. Dans une étude, si on compare aux non-fumeurs, les fumeurs sont 2,4 fois plus susceptibles d'être admis en unité de soins intensifs, de nécessiter une ventilation mécanique ou de trouver la mort. Dans la même étude, 16,9 % des patients présentant les symptômes les plus graves étaient des fumeurs, et un peu plus de 5 % seulement d'anciens fumeurs [95].

Les personnes en situation d'obésité sont considérées comme des personnes fragiles face à l'infection au SARS-CoV-2. Les résultats d'une étude récente indiquent que les personnes obèses ont 40 % plus de risque d'être infectées par le SARS-CoV-2 que les personnes à poids normal [108]. De plus, il existe un risque plus élevé de développer des formes sévères chez les patients obèses atteints de COVID-19 [96]. En ce sens, le risque de complications graves de la COVID-19 était 2 fois plus élevé chez les patients obèses âgés de moins de 60 ans comparés aux patients de poids normal de la même classe d'âge [109].

La propagation du SARS-CoV-2 pourrait être favorisée, en cas de non-respect des mesures barrières, en particulier, dans les lieux où l'activité économique multiplie les contacts parmi la population ou encore dans les logements où le nombre de pièces est insuffisant au regard de la taille du ménage. Au Maroc, à la date du 24 mai 2020, près de neuf cas sur dix de contamination enregistrées, depuis le début de l'épidémie, sont localisés dans les zones

urbaines les plus denses, ces zones sont les mêmes qui comptent le plus de logement « sur-occupé », c'est-à-dire celui habité par un ménage avec plus de trois personnes par pièce [110].

5. Situation épidémiologique

Le 20 juin 2021, Worldometer, la plateforme spécialisée dans le suivi de la propagation du virus à travers le monde, a compté 3 877 051 décès dans 220 pays et territoires dénombrés depuis l'apparition de la pandémie de COVID-19 en décembre 2019, avec 179 028 681 cas confirmés dont 163 552 736 étaient guéris. Les États-Unis a été le pays le plus touché avec un total qui a franchi la barre des 34 millions de cas confirmés (figure 16). Plus de 617 080 Américains sont morts de la COVID-19. Les États-Unis a été suivi de l'Inde qui enregistre 29 881 965 cas, puis le Brésil qui compte 17 883 750 cas. La France a été au quatrième rang, avec 5 755 496 cas positifs [10].

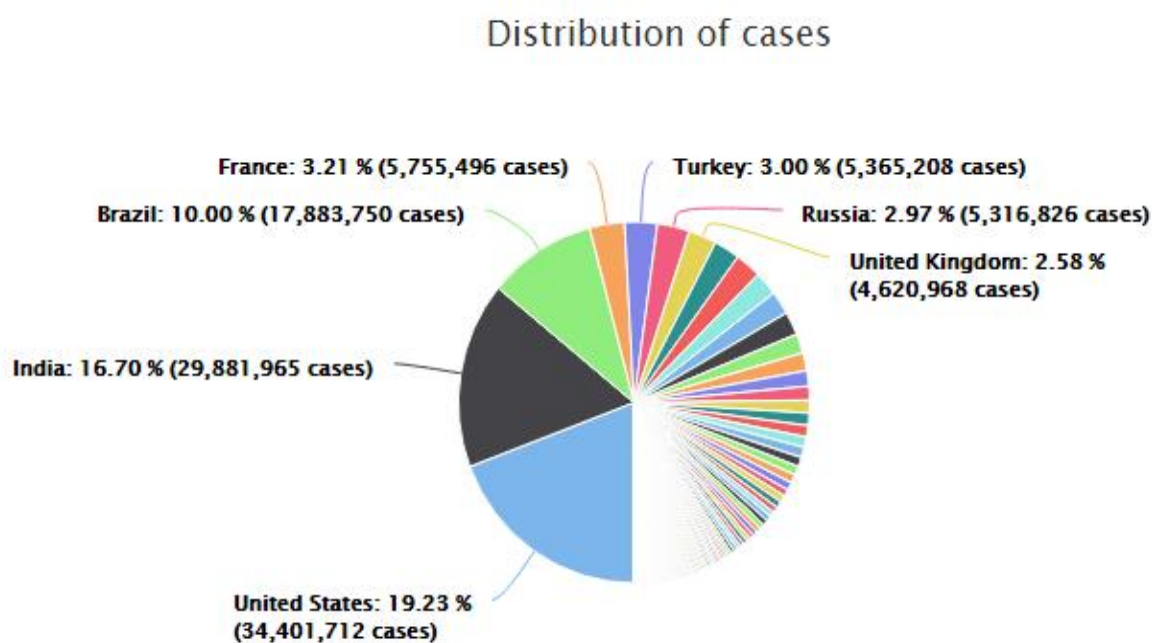


Figure 16 : Répartition des cas de COVID-19 par pays au 20 juin 2021 [10]

Le Maroc a enregistré à la même date un total de 526 651 cas de contamination, soit un taux d'incidence cumulé de 1 447,5 pour 100 000 habitants. De plus, le nombre de personnes

guéries a atteint 513 681, soit un taux de guérison de 97,5 %. Tandis que le nombre de décès s'est élevé à 9 238, soit un taux de létalité de 1,8 %. Il est à noter que le Maroc a effectué 6 187 109 de tests depuis le déclenchement de la pandémie de COVID-19 [11].

Les 4 variants préoccupants de SARS-CoV-2 ont continué de s'étendre à de nouveaux pays. Dans le monde, au 15 juin 2021, 164 pays y compris le Maroc ont rapporté des cas confirmés avec le variant britannique (Alpha). De son côté, le variant sud-africain (Beta) a été présent dans 115 pays et territoires. Concernant le variant indien (Delta), l'OMS signalait des cas positifs de ce dernier dans 80 pays. Enfin, le variant brésilien (Gamma) a été présent dans 68 pays et dans toutes les régions du monde [111]. Au Maroc, le 5 avril 2021, 89 cas du variant britannique ont été détecté par le dispositif de veille génomique [112]. De même, 2 cas du variant indien ont été enregistré le 3 mai 2021. Aucun des variant sud-africain ou brésilien n'a été confirmé à ce jour [111].

PHYSIOPATHOLOGIE

V. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Interactions virus-hôte

La protéine S du SARS-CoV-2 permet l'entrée du virus dans les cellules hôtes en interagissant avec le récepteur ACE2 [51]. Puis, le virus détourne la machinerie cellulaire de biosynthèse pour répliquer son ARN génomique. Celui-ci est répliqué en un brin intermédiaire de polarité négative qui sera utilisé comme matrice pour la production de l'ARN génomique, ce dernier sera encapsidé dans les virions. Une série d'ARNm sous-génomiques de longueurs différentes seront synthétisés par transcription discontinue à partir du brin d'ARN viral de sens positif, et serviront à la production des protéines virales utilisées pour la synthèse de nouveaux virions. Les virions libérés infectent par la suite de nouvelles cellules [54, 55].

1.1. Physiopathologie du SARS-CoV-2

Le virus SARS-CoV-2 entre dans la cellule suite à la liaison de la protéine virale S aux récepteurs ACE2. La protéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1, de forme globulaire, qui est responsable de la reconnaissance et de la liaison à l'ACE2. La sous-unité S2 est, quant à elle, impliquée dans la fusion membranaire. Une protéase TMPRSS2 favorise l'entrée de SARS-CoV-2 dans les cellules cibles. Elle permet d'activer la protéine S virale, la rendant ainsi apte à interagir avec le récepteur ACE2 (figure 17).

L'ACE2 est une carboxypeptidase transmembranaire exprimée dans différents types cellulaires. Ainsi, l'ACE2 est fortement exprimée sur les cellules épithéliales alvéolaires de type II, qui peuvent de plus servir de réservoir viral [113]. Chez les patients atteints de COVID-19, l'interaction du virus avec son récepteur peut ainsi expliquer la gravité des lésions pulmonaires observées. De plus, l'ACE2 s'exprime dans plusieurs tissus extra-pulmonaires, tels que le cœur, les reins, les vaisseaux sanguins et l'intestin [50]. Sa présence dans ces différents organes semble expliquer la variété des tableaux cliniques et des complications liées au COVID-19.

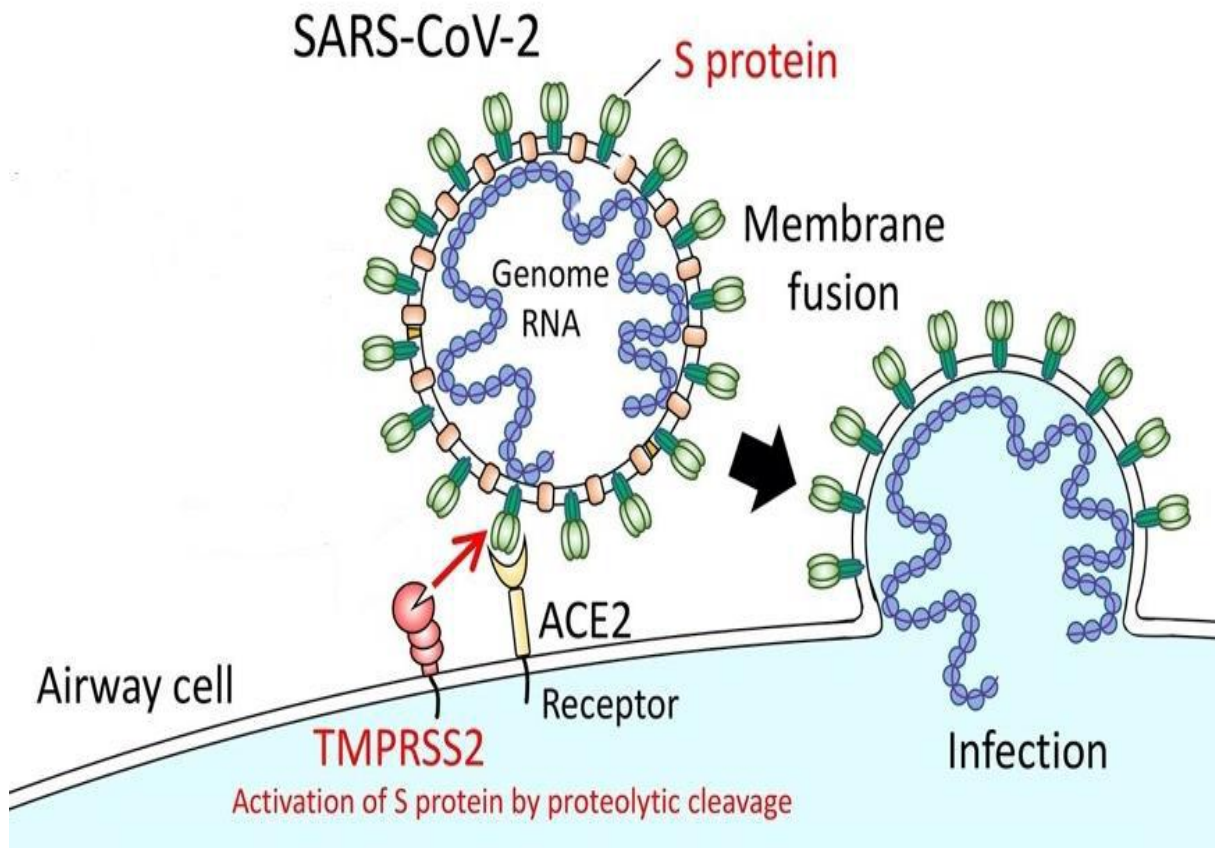


Figure 17 : Mécanisme d'entrée du SARS-CoV-2 dans une cellule cible [57]

L'ACE2 régule négativement le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Ce dernier est un système hormonal localisé dans le rein, dont le rôle est de maintenir l'homéostasie hydrosodée dans l'organisme. Il s'agit d'une cascade enzymatique dont le seul précurseur connu est l'angiotensinogène et qui aboutit à la synthèse d'un octapeptide vasoactif, l'angiotensine II [114]. Ainsi, le SRAA joue un rôle prépondérant dans la régulation de la pression artérielle, en particulier par l'action de l'angiotensine II (figure 18).

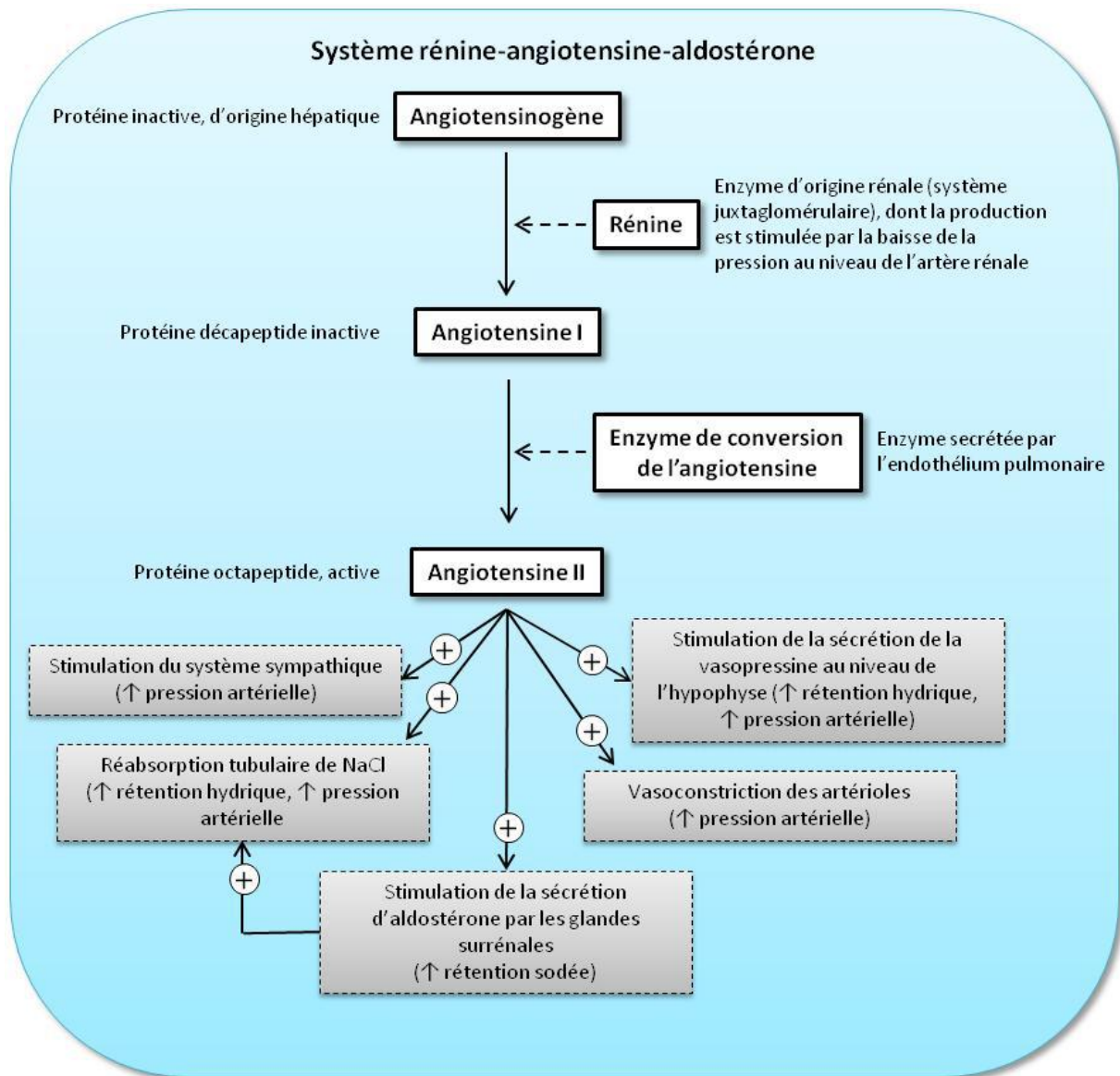


Figure 18 : Système rénine-angiotensine-aldostérone [115]

L'ACE2 convertit l'Angiotensine II en Angiotensine [1-7] et l'Angiotensine I en Angiotensine [1-9] dont le rôle est inconnu et qui sera elle-même convertie en Angiotensine [1-7] par l'ACE1. L'Angiotensine [1-7] via la fixation à son récepteur Mas, entrainerait une vasodilatation et posséderait des propriétés anti-fibrosante et anti-inflammatoire. Par l'action d'une aminopeptidase, l'Angiotensine II est également convertit en Angiotensine III qui est à l'origine d'une vasodilatation, d'une augmentation de la natriurèse et de la bradykinine (figure 19).

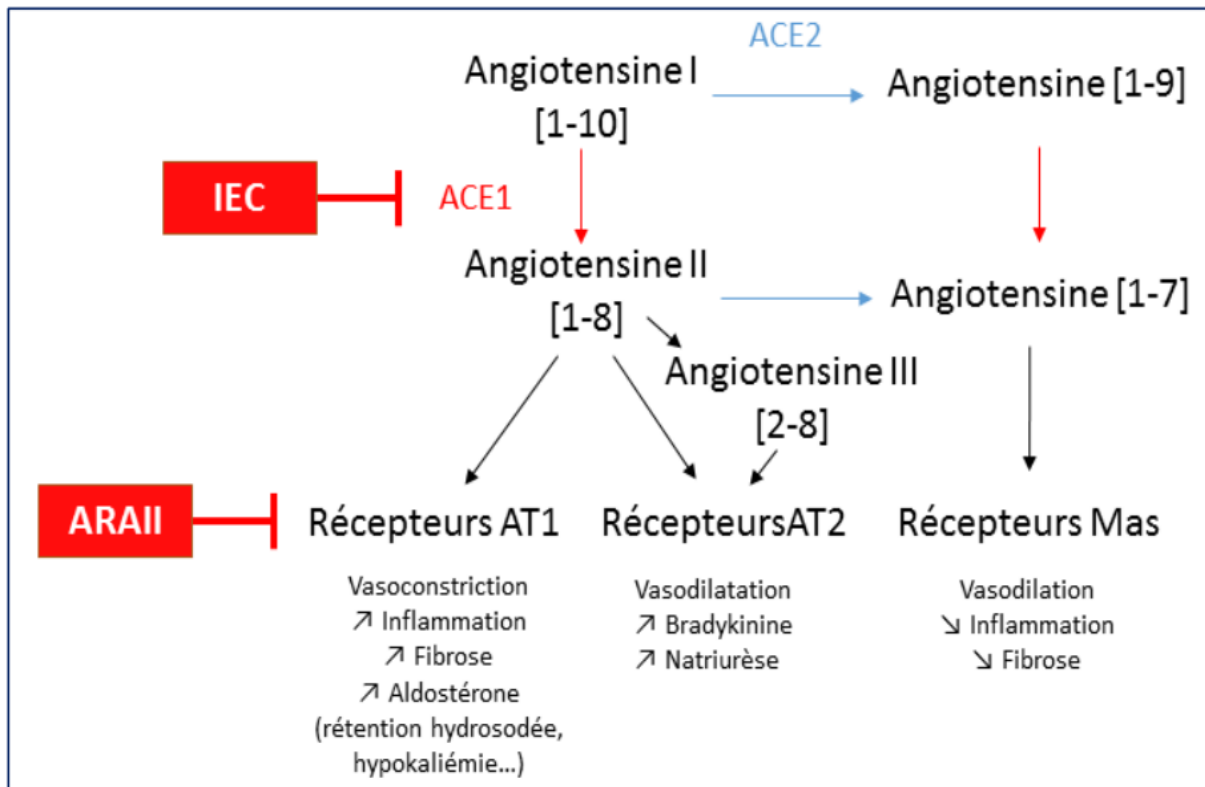


Figure 19 : Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en situation physiologique [116]

L'ACE1 et l'ACE2 présentent 42 % d'homologie de séquence en acides aminés [117]. L'ACE1 clive l'Angiotensine I générant ainsi l'Angiotensine II, qui est un octapeptide aux effets vasoconstricteurs, pro-inflammatoires, profibrosant et stimulant la sécrétion d'aldostérone via une fixation sur le récepteur AT1 (figure 19). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (IEC) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II de type 1 (ARAI) sont utilisés dans multiples indications, principalement dans l'hypertension artérielle. À ce jour, l'impact de ces médicaments sur l'infection au SARS-CoV-2 reste inconnu et complexe. De plus, de nombreuses sociétés savantes [118, 119] recommandent de ne pas arrêter ces médicaments chez les patients atteints de COVID-19, en dehors des indications d'arrêt classiques (insuffisance rénale aigüe, déshydratation sévère, état de choc).

1.2. Physiopathologie du COVID-19

Les cellules épithéliales pulmonaires expriment des niveaux élevés d'ACE2 [113]. Le virus SARS-CoV-2 peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant dans sa forme la plus grave par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Entre 67 % et 85 % des patients atteints de COVID-19 et admis en unités de soins intensifs développent un SDRA [102]. L'analyse histologique des poumons infectés montraient des inclusions virales, des infiltrats interstitiels à prédominance lymphocytaire, et des lésions d'œdème pulmonaire évocatrices de SDRA [120, 121].

Il a été confirmé que l'insuffisance rénale aiguë est fréquemment rencontrée chez les patients hospitalisés pour SDRA, dont la prévalence dans la pandémie actuelle atteint jusqu'à 29 % dans une étude [122]. De plus, l'hématurie ou la protéinurie sont aussi fréquemment rapportées (36 à 44 % des patients infectés) [123]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette atteinte rénale parmi lesquelles une hypoperfusion rénale liée à la ventilation mécanique, au sepsis et à l'orage cytokinique, ainsi qu'une toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires proximales et les podocytes [124]. La présence du virus au sein de ces cellules a été démontrée par microscopie électronique [125].

De nombreux patients malades du COVID-19 souffrent d'inconfort gastro-intestinal et de diarrhée, désordres pouvant intervenir parfois en l'absence de symptômes respiratoires [126]. La détection de l'ARN viral dans les selles confirme cette observation [5, 102]. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecter les entérocytes humains [127]. Il est possible que la présence du virus entraîne une dysbiose intestinale. Cette dernière a été corrélée avec le début de l'hypertension pulmonaire, ce qui est lié à l'hyperactivation de l'axe ACE1 / Angiotensine II / AT1 [128].

Les atteintes cardiovasculaires rapportées en cas d'infection à COVID-19 ont été observées et associées à un plus mauvais pronostic. Il est difficile de préciser les mécanismes des lésions cardiaques car ils sont probablement multiples. Par exemple, les phénomènes inflammatoires locaux liés à l'action directe du SARS-CoV-2 ainsi que les effets d'une tempête inflammatoire de cytokines sur le tissu myocardique seraient responsables de myocardite [129]. Cet effet direct du SARS-CoV-2 sur le myocarde est actuellement hypothétique, puisqu'aucune trace d'ARN n'a pu être isolée sur les biopsies cardiaques réalisées chez des patients en Chine [120] et aux Etats-Unis [121].

L'activité d'ACE2 circulante est plus forte chez les enfants, ce qui explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes dans la COVID-19 [130]. De même, chez les femmes les œstrogènes augmentent le niveau d'expression du gène de l'ACE2 qu'elles possèdent en double exemplaire. Ceci explique, en partie la relative protection des femmes par rapport aux hommes vis-à-vis des formes graves du COVID-19. En effet, le SRAA penche plus volontiers vers le versant de l'angiotensine [1-7] que celui de l'angiotensine II de la balance (figure 19).

2. Réponse immunitaire

Toute maladie virale entraîne immédiatement une réponse immunitaire innée, non spécifique, au cours de laquelle les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques limitent la dissémination du virus et peuvent même éviter l'apparition de symptômes. Cette réponse non spécifique est suivie d'une réponse adaptative, au cours de laquelle l'organisme produit par les lymphocytes B des anticorps spécifiques aux antigènes viraux. L'organisme produit également des lymphocytes T qui reconnaissent et détruisent les cellules infectées par le virus.

2.1. Réponse immunitaire initiale

Le mécanisme des interactions entre le SARS-CoV-2 et le système immunitaire est mal connu, cependant, il peut être extrapolé à partir des modèles d'infection virale. L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, détectés et reconnus par les récepteurs PRR de l'immunité innée tels que les TLR 7, 8 et le RIG-1. Cette reconnaissance déclenche l'activation des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B). L'activation va ensuite induire la production d'Interféron de type I qui joue un rôle important dans la résistance à l'infection, l'inhibition de la réplication virale et aussi la stimulation de l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées [131].

La mise en place de l'immunité lymphocytaire demande un délai d'environ une semaine après le contagement. L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées. La réponse adaptative démarre grâce à l'activation des

cellules lymphocytaires. Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale. Il persiste ensuite une mémoire immunitaire à longue durée de vie et spécifique de l'antigène immuno-inducteur.

L'existence de mécanismes d'échappement au système immunitaire n'a actuellement pas été prouvée pour le SARS-CoV-2. Néanmoins, il utilise probablement certains mécanismes d'évasion communs aux coronavirus afin de se répliquer plus efficacement. En effet, plusieurs coronavirus ont développé par exemple une stratégie d'échappement à la reconnaissance antigénique par les PRR via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral [132]. De même, le SARS-CoV par sa protéine PLP ou le MERS-CoV par ses protéines ORF4b et ORF5 ont bloqué la signalisation NF- κ B [133].

2.2. Réponse immunitaire inadaptée

La réponse immune contre le virus conditionne le phénotype clinique du patient, car, la maladie COVID-19 peut se présenter sous des formes allant des plus bénignes aux plus graves : du portage asymptomatique, à la pneumonie interstitielle, au SDRA, à la défaillance multiviscérale et au décès. L'immunité peut avoir des effets délétères lorsqu'elle déploie des mécanismes de défense incontrôlés vis-à-vis d'une maladie infectieuse. En ce sens, il est admis que certains patients atteints de COVID-19 semblent déclencher une réponse immunitaire inadaptée qui pourrait développer une forme sévère de la maladie [102].

2.2.1. Tempête cytokinique

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire chez certains patients atteints de COVID-19 [134]. La conséquence est le déclenchement d'une tempête de cytokines responsable d'une aggravation clinique chez ces patients. En effet, plusieurs études chez des malades présentant des formes graves ont révélé la présence des taux sanguins élevés d'interleukines 2, 6, 7 et 10, de G-CSF et de TNF α [135]. De même, les études ont montré que l'infection par le SARS-CoV pouvait entraîner une production massive d'interleukine 6, 12 et de TNF α , et celle par le MERS-CoV, la production d'interleukines 6, 1 β et 8 [136].

Les taux élevés d'IL-6 et de TNF- α trouvés chez les patients atteints de COVID-19 sévère s'associent à une surexpression des gènes de la voie de NF- κ B [137]. Cette hyperactivation de la voie NF- κ B pourrait être induite directement par la protéine S virale, en effet, dans l'infection à SARS-CoV de cellules en culture, la protéine S virale déclenche une sécrétion monocyttaire d'IL-6 et de TNF- α NF- κ B dépendante, possiblement par liaison au TLR4 monocyttaire [138]. En réalité, la voie NF- κ B intervient dans l'inflammation en régulant des gènes majeurs de la réponse inflammatoire comme le TNF α , l'IL-6 et l'IL-8 [139].

La tempête cytokinique constitue une réponse immunitaire inadaptée dont le protagoniste est l'élévation importante du taux d'IL-6. C'est une cytokine pro-inflammatoire produite par des types cellulaires très variés, notamment les lymphocytes, les monocytes et les fibroblastes. Le récepteur de l'IL-6 est constitué par une chaîne spécifique (IL-6R α) et une chaîne transmembranaire (gp130) [136].

Classiquement, l'IL-6 forme un complexe avec IL-6R α , ce complexe IL-6-IL-6R α s'associe à gp130. La formation du hexamère composé d'un dimère d'IL-6, un dimère d'IL-6R α et un dimère de gp130 permet la transduction d'un signal via la gp130 qui active Jak1 puis STAT3 (figure 20) avec comme conséquence l'expression de gènes importants dans l'inflammation et la migration lymphocytaire [140].

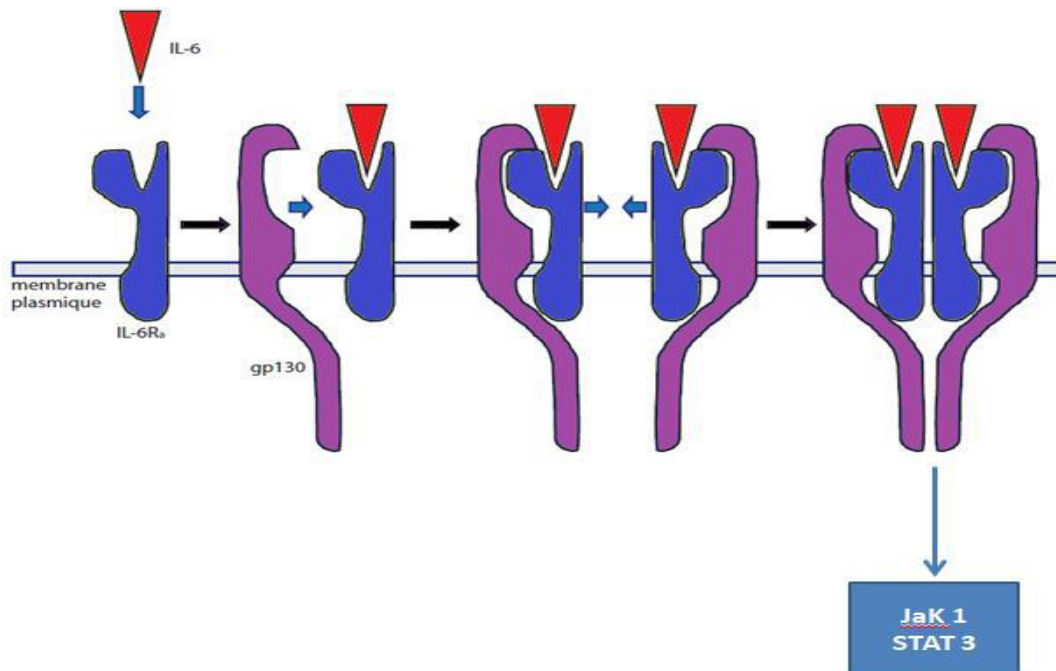


Figure 20 : Représentation de la voie de signalisation classique de l'IL-6 [140]

2.2.2. Lymphopénie

La majorité des patients atteints de COVID-19 présentent une lymphopénie [5], plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès [102, 104]. L'analyse en cytométrie de flux des malades souffrant de COVID-19 rapporte une diminution des lymphocytes NK, B et T CD4⁺ et CD8⁺ dans le sang et le lavage broncho-alvéolaire et, en particulier des lymphocytes NK et T chez les patients les plus sévères [120]. En raison de sa prévalence élevée, la commission nationale de la santé de la Chine a ajouté la lymphopénie comme critère de diagnostic de la COVID-19 [141].

Encore mal connu, les mécanismes de cette lymphopénie pourraient impliquer la séquestration des lymphocytes au site d'infection (poumons) et/ou l'élimination de ces cellules par apoptose, effet cytotoxique direct du virus ou par hémophagocytose intra-médullaire ou périphérique [142]. A noter que, les lymphocytes des patients souffrant de COVID-19 dans les structures lymphoïdes secondaires expriment Fas, ce qui renforce l'hypothèse d'une augmentation de l'apoptose de ces cellules immunitaires par excès d'expression de la molécule Fas [143].

2.2.3. Réponse humorale

La réponse immunitaire humorale, est caractérisée par la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine N et la protéine S (S1 et S2) du virus SARS-CoV-2 [144]. Cette réponse s'établit rapidement après l'infection avec production d'anticorps IgM, IgA et IgG dans les 2 premières semaines. Ceux-ci jouent un rôle dans l'élimination du virus via la phagocytose dépendante d'anticorps ou la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps [145].

Les IgM et les IgG anti-S ont été détectées vers le 11^{ème} et le 12^{ème} jours respectivement [146]. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains. La séroconversion anti-N semble plus tardive, car, 78 % des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi [147]. Les IgA anti-SARS-CoV-2 ont été également décrites. En outre, les cas les plus sévères de COVID-19 semblent développer des taux d'anticorps neutralisants plus élevés. Chez les patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques, la cinétique de production de ces anticorps est encore mal caractérisée [148].

Dans l'étude de Zhao, des niveaux élevés d'anticorps anti-S étaient observés chez les patients décédés après avoir contracté le SARS-CoV-2 [146]. Il a été supposé que ces anticorps pourraient favoriser la pénétration de virus dans les cellules immunitaires augmentant ainsi leur activité pro-inflammatoire, via un phénomène appelé « antibody dependent enhancement ». On parle alors des anticorps facilitant l'infection virale. Ce phénomène a déjà été décrit pour plusieurs autres espèces virales comme la dengue, le virus Zika, et constaté sur modèle simien pour le SARS-CoV [149].

Le dépôt de complexes immuns dans les zones de turbulence vasculaire contribue aux dommages des tissus et organes et même au développement du SDRA, car, ces complexes pourraient activer les cellules du système immunitaire et les protéines du complément [150]. En effet, des aspects de vascularites induites par les complexes immuns (figure 21) ont été décrits dans des rapports histopathologiques tissulaires [120].

L'expérience du SARS et du MERS a montré que des anticorps peuvent être détectés quelques années après l'infection initiale. Dans le cas du virus SARS-CoV, les IgG pouvaient se maintenir en moyenne deux ans, puis diminuaient progressivement [151]. En ce qui concerne le MERS-CoV, des taux significatifs d'anticorps spécifiques ont été mesurés jusqu'à 34 mois après l'infection [152]. Les données sur la présence et la durée d'une immunité acquise chez les patients atteints de COVID-19 demeurent inconnues. Le temps nous dira où le SARS-CoV-2 se place au niveau de la protection contre une éventuelle réinfection.

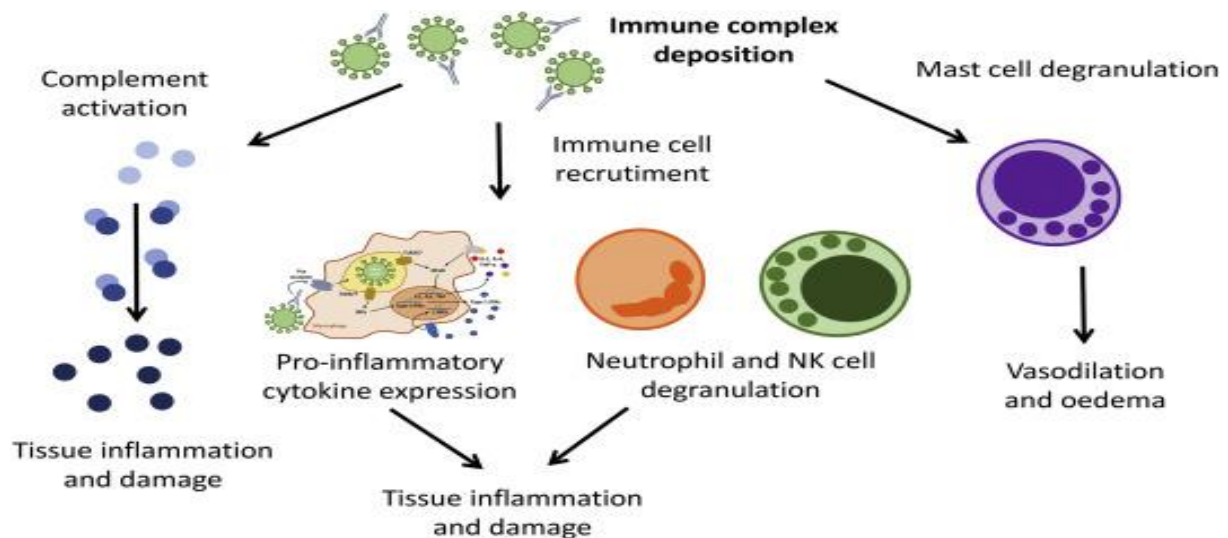


Figure 21 : Mécanismes inflammatoires dans la vascularite à complexes immuns [150]

3. Facteur génétique

La variabilité de la réponse et de la sensibilité des individus et des populations à l'infection amène à s'interroger sur l'implication du facteur génétique dans la susceptibilité ou la résistance au COVID-19. Plusieurs chercheurs ont pu déterminer l'implication de certains gènes, notamment, les gènes ACE2 impliqués dans l'entrée du virus dans la cellule hôte, les gènes HLA jouant un rôle essentiel dans la réponse immunitaire et les gènes du système ABO. Néanmoins, des études plus larges restent nécessaires pour confirmer ou infirmer l'implication de ces gènes dans la variabilité de la réponse et la vulnérabilité à l'infection par le SARS-CoV-2.

Le gène ACE2 humain est situé sur le chromosome X. Il peut être sujet à un polymorphisme important avec plusieurs variantes alléliques. En effet, 32 variantes d'ACE2 étaient caractérisées parmi lesquelles 7 variantes présentent un intérêt dans différentes populations. De plus, certains polymorphismes nucléotidiques situés dans les régions codantes du gène ACE2 présentent des fréquences alléliques variables, ce qui explique la diversité des profils d'expression du gène ACE2 dans les populations [153].

Le système d'antigène leucocytaire humain code pour un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6. Les gènes HLA sont caractérisés par leur grande diversité allélique. Ce polymorphisme génétique explique les variations individuelles de la réponse immunitaire contre les agents pathogènes [154]. Dans une étude, les chercheurs en se basant sur une analyse *in silico* ont évalué l'affinité de liaison des molécules du CMH de classe I avec les peptides immunogènes dérivés du virus SARS-CoV-2 à travers 145 génotypes de HLA. Les auteurs ont constaté que l'allèle HLA-B*46:01 pourrait être associé à une forme sévère de COVID-19, car cet allèle avait le moins de peptides de liaison prévus pour SARS-CoV-2. Alors que l'allèle HLA-B*15:03 pourrait permettre une meilleure protection aux individus porteurs de cet allèle, car elle a montré la plus grande capacité à présenter des peptides SARS-CoV-2 hautement conservés [155].

Le système ABO est une autre piste génétique qui pourrait avoir un effet dans la sensibilité à l'infection par le SARS-CoV-2. Une étude de la distribution des groupes sanguins chez des patients atteints de COVID-19, affirme que les individus de groupe sanguin A ont un risque supérieur de 20 % aux autres groupes de contracter le virus, tandis que, ceux du groupe sanguin O ont 33 % de risque en moins d'être infectés indépendamment de leur âge et de leur sexe [156]. En ce sens, une étude à propos du SARS-CoV, avait déjà montré que l'interaction entre la protéine S virale et le récepteur ACE2 est bloquée par l'anticorps anti-A [51].

CLINIQUE

VI. CLINIQUE

1. Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2

La définition de cas d'infection au SARS-CoV-2 est régulièrement actualisée par le Ministère de la Santé du Maroc, en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique à l'échelle nationale et internationale. Il s'agit du quatrième changement à ce jour. Dans la nouvelle note, les critères de définition de chaque cas ont été révisés en fonction de l'actualisation des connaissances et des données scientifiques relatives au COVID-19.

Ainsi, selon la note publiée le 15 avril 2020 par le Ministère de la Santé [157], et destinée aux professionnels de la santé, un cas possible de COVID-19 sera évoqué devant l'une des trois situations suivantes :

1. « Toute personne présentant une infection respiratoire aiguë (IRA) et ayant été en contact avec un cas confirmé d'infection par le SARS-CoV-2, trois jours avant et pendant que ce dernier était symptomatique »
2. « **Ou**, toute personne présentant une infection respiratoire aiguë **sévère**, en l'absence d'une étiologie évidente »
3. « **Ou**, tous cas groupés d'IRA concernant plus de deux personnes vivant ou travaillant sous le même toit, ou ayant partagé une activité nécessitant leur présence sans protection, à moins d'un mètre et pendant plus d'un quart d'heure ».

Dans la même note [157], le Ministère de la Santé donne une nouvelle définition d'un cas confirmé de COVID-19. Il s'agit de :

1. « Toute personne chez qui l'infection au SARS-CoV-2 a été confirmée : soit par une technique de diagnostic moléculaire (RT-PCR ou autre technique assimilée) ; soit par test de diagnostic rapide, détectant l'antigène viral »
2. « **Ou**, tout cas possible, avec un tableau clinique et radiologique très suspect et détection d'Ig M anti-SARS-CoV-2 par test sérologique de diagnostic rapide ».

Le Ministère de la Santé redéfinit, dans sa note [157], un cas guéri de COVID-19 comme « tout cas possible ou confirmé est déclaré guéri à l'issue de la période de traitement, avec amélioration du tableau clinique ; **ET** apyrexie pendant 3 jours consécutifs ; **ET**

- Deux (2) tests de diagnostic moléculaire négatifs pour le SARS-CoV-2, réalisés sur deux spécimens différents et prélevés à J9 et à J10, ou à J14 et J15 s'il n'y a pas eu de négativation du test de J9 ou de J10 ;
- **Ou bien** séroconversion (absence d'Ig M et augmentation d'Ig G) constatée au 15^{ème} jour de son hospitalisation ».

2. Phases d'évolution

La maladie COVID-19 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 la contagion et qui concernerait 70 % des patients infectés. Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible avec une évolution vers un SDRA dans un délai médian de 8 jours après le début de la maladie, les résultats indiquent qu'environ 3,4 % des patients développeraient un SDRA [5, 134].

Une première étude à Wuhan entre le 16 décembre 2019 et le 02 janvier 2020, renseigne sur la chronologie des 41 premiers patients porteurs de SARS-CoV-2 [102]. Le délai médian entre les premiers symptômes et l'admission à l'hôpital est de 7 jours (IQR 4,0-8,0), la dyspnée était déclarée à 8 jours (IQR 5,0-13,0) pour 51 % d'entre eux, le SDRA était développé pour 27 % d'entre eux après un délai médian de 9 jours (IQR 8,0-14,0). De plus, l'évolution était marquée par une admission en unité de soins intensifs après une durée médiane de 10,5 jours pour 39 % d'entre eux (figure 22). Quelques semaines plus tard, 6 (15 %) des 41 patients sont décédés.

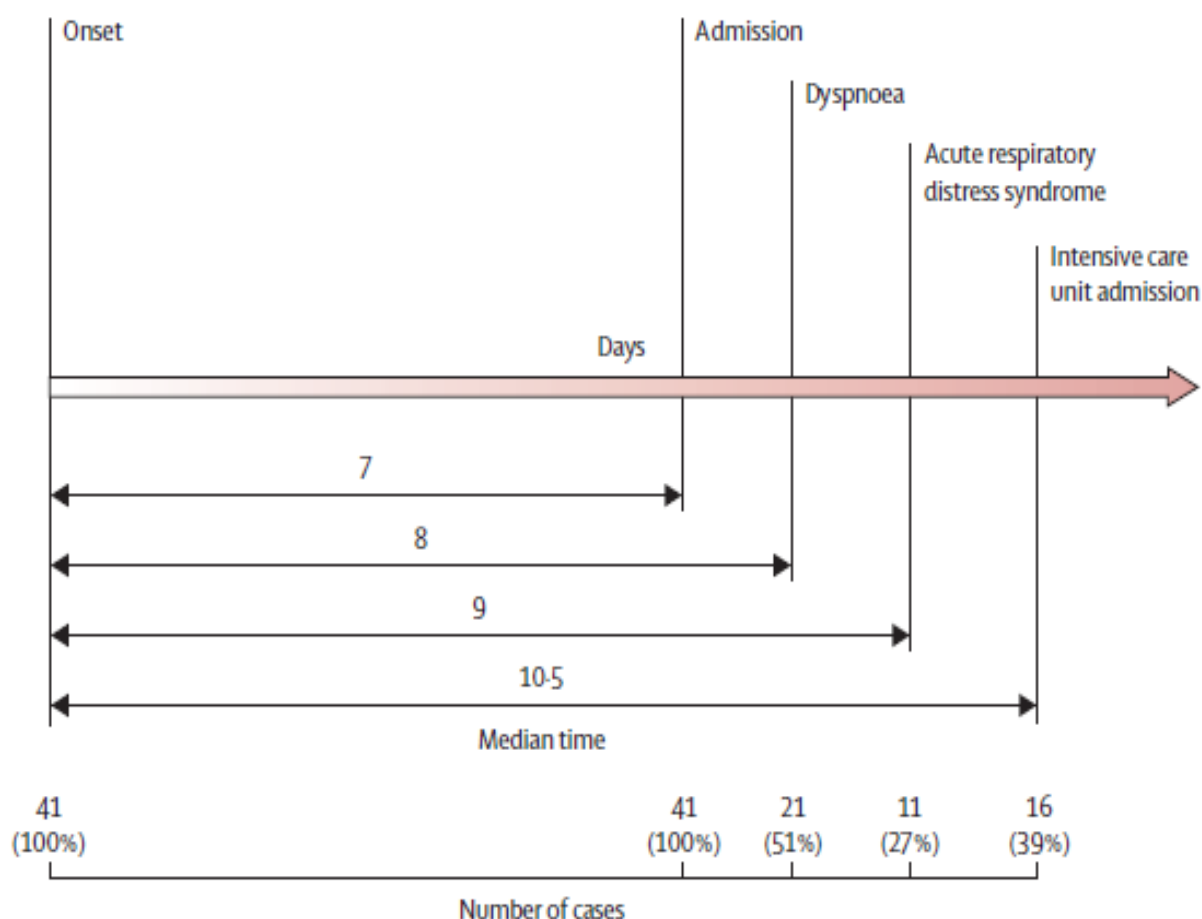


Figure 22 : Chronologie des 41 premiers cas de COVID-19 hospitalisés à Wuhan [102]

2.1. Phase d'incubation

La durée d'incubation de la COVID-19 est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé et la date d'apparition des premiers symptômes. La durée d'incubation est de 3 à 5 jours en général, il peut toutefois s'étendre jusqu'à 14 jours. L'analyse des données de 181 cas atteints de COVID-19 montre que la durée d'incubation médiane était estimée à 5,1 jours et pour 97,5 % des personnes infectées développaient des symptômes au plus tard le 11,5^{ème} jour [158]. Dans une autre étude, elle était estimée à 5,2 jours et pour 95 % des patients les symptômes apparaissaient dans les 12,5 jours suivant le contagement [76].

2.2. Phase symptomatique

La phase symptomatique apparaît dans un délai médian de 5 jours suivant le contage et concernerait 70 % des patients infectés au SARS-CoV-2 [5, 134]. La présentation clinique de cette phase de l'infection semble être très polymorphe et multisystémique, dépassant largement le cadre nosologique typiquement respiratoire. En réalité, les manifestations cliniques liées à l'infection peuvent être cardiovasculaires, oto-rhino-laryngologiques, rénales, hépatiques, dermatologiques, ophtalmologiques et même neurologiques.

2.3. Phase de complication

Comme pour plusieurs maladies infectieuses, certains patients sont parfois plus exposés au risque de développer des complications sévères à la suite d'infection au SARS-CoV-2, en raison de leur âge et de leur état de santé, notamment les patients plus âgés ayant des comorbidités, dont les fonctions immunitaires sont plus faibles [134, 135]. Il est également admis que certaines personnes atteintes de COVID-19 semble déclencher une réponse immunitaire inadaptée qui pourrait développer une forme sévère de la maladie [102].

Dans l'étude de Wu et son équipe, l'âge supérieur à 50 ans apparaissait comme fortement associé à la survenue d'un SDRA et l'âge supérieur à 65 ans semblait majorer le risque de mortalité [159]. En outre, l'hypertension artérielle et le diabète apparaissaient comme fortement associés à la survenue d'un SDRA en analyse multivariée et à la mortalité en analyse univariée [104, 159]. Il est à noter que ces données dépendent probablement des caractéristiques démographiques des populations touchées. Cette phase de la maladie se présente également sous forme d'un tableau très inflammatoire, voir dans les formes les plus graves, sous forme d'une tempête cytokinique. En effet, plusieurs études ont révélées la présence des taux sanguins élevés d'interleukines 2, 6, 7 et 10, de G-CSF et de TNF α [135].

3. Tableau clinique

La présentation classique de la maladie COVID-19 est celle d'une virose respiratoire, allant d'une atteinte respiratoire haute bénigne à une pneumonie sévère. Les principales plaintes étaient la fièvre (83 %), la toux (82 %) et la dyspnée (31 %) [135]. L'absence de fièvre au départ n'exclut cependant pas le diagnostic. En effet, la très grande majorité des patients développera de la fièvre au cours de l'infection [5].

Il n'y a pas de caractéristiques cliniques spécifiques permettant de distinguer de manière fiable la COVID-19 des autres infections respiratoires virales. Cependant, les atteintes extraréspiratoires font toute la particularité de cette maladie. L'observation des malades atteints de COVID-19 a permis la mise en évidence, d'une symptomatologie pouvant être atypique avec des manifestations digestives, cardiovasculaires, neurologiques, ophtalmologiques, rénales et dermatologiques.

La maladie COVID-19 touche essentiellement les adultes. Chez le sujet âgé et le patient immunodéprimé, en particulier, la symptomatologie peut être atypique. Elle peut associer délire, diarrhée et altération de l'état général même en l'absence de fièvre [160]. La femme enceinte peut présenter les mêmes symptômes que ceux de la population générale, mais il y a un sur-risque de formes graves. En revanche, les enfants apparaissent moins fréquemment et moins sévèrement touchés par la maladie. Ils présentent des symptômes mineurs qui peuvent ne pas conduire à évoquer le diagnostic. Un petit nombre d'entre eux développent cependant des formes graves qui, exceptionnellement, entraînent un décès [161].

3.1. Dans la population générale

Selon l'étude du centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, la majorité des personnes infectées par le SARS-CoV-2 (80 %) présentent des formes cliniques légères. Toutefois, la COVID-19 n'est sévère que dans 15 % des cas, imposant un apport en oxygène, et 5 % présentent un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un SDRA, un état septique et un choc septique, une thromboembolie et/ou une défaillance multiviscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë [91].

3.1.1. Manifestations respiratoires

L'infection au SARS-CoV-2 est, au début, très similaire au syndrome grippal. Une première étude [102] a porté sur 41 patients hospitalisés à Wuhan entre le 16 décembre 2019 et le 02 janvier 2020. Les symptômes décrits au début de la maladie étaient de la fièvre, de la toux et des myalgies ou une asthénie dans respectivement 98 %, 76 % et 44 % des cas. L'évolution clinique était marquée par la survenue d'une dyspnée (51 %), d'un SDRA (27 %), ou une admission en unité de soins intensifs (39 %). Tous les patients avaient une pneumonie.

Chez 99 patients hospitalisés entre le 1^{er} et le 20 janvier 2020 [135], les principaux signes cliniques étaient une fièvre (83 %), une toux (82 %), une dyspnée (31 %), des myalgies (11%). L'évolution s'est faite vers un SDRA (17 %), une insuffisance respiratoire aiguë (8 %) ou une pneumonie sous ventilation assistée (1 %).

3.1.2. Manifestations digestives

Les symptômes gastro-intestinaux décrits comme rares dans les études chinoises, semblent de plus en plus fréquents. Ils peuvent être présents de manière isolé, notamment chez le sujet âgé ou le jeune enfant, ou associés à d'autres manifestations. Dans une étude multicentrique, 50,5 % des patients (103 cas) présentaient des signes digestifs dont 6 % sans aucun symptôme respiratoire. L'anorexie représentait 78,6 % (81 cas), les diarrhées 34 % (35 cas), les vomissements 3,9 % (4 cas) et les douleurs abdominales 1,9 % (2 cas) [126]. Dans une autre analyse, parmi les 393 premiers patients admis dans deux hôpitaux de New York, la diarrhée (93 cas), les nausées et vomissements (75 cas) étaient plus fréquents que dans les séries chinoises [162]. De plus, l'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté dans les échantillons de selles [83].

3.1.3. Manifestations cardiovasculaires

L'atteinte cardiovasculaire au cours du COVID-19 est prouvée dans de nombreuses littératures publiées, elle peut survenir par différents mécanismes directs ou indirects. L'atteinte cardiovasculaire par le SARS-CoV-2 peut se manifester par un syndrome cardiovasculaire aigu décrit non seulement avec des syndromes thoraciques typiques, mais aussi avec des manifestations cardiovasculaires diverses.

Une arythmie survenait chez 44 % des patients atteints de COVID-19 hospitalisés en réanimation contre 6,9 % chez ceux hospitalisés hors réanimation [134]. Le trouble du rythme le plus fréquemment retrouvé est la fibrillation atriale, qui est aussi l'arythmie la plus courante chez le sujet âgé. Des cas de fibrillation ventriculaire et/ou de tachycardie ventriculaire ont également été rapportés, avec risque d'arrêt cardiaque, chez 4,8 % des patients [163].

L'atteinte myocardique au cours du COVID-19 peut aussi se manifester par un syndrome coronarien aigu. En effet, sur une série de 138 cas de COVID-19 hospitalisés à l'hôpital de Zhongnan de l'université de Wuhan, 26 % des patients ont nécessité de soins intensifs de cardiologie. Parmi ces patients 7,2 % ont développé un syndrome coronarien aigu en plus des autres complications [134].

Sur une population de 150 patients atteints de COVID-19, 68 décès ont été répertoriés avec 27 cas de myocardite dont 5 avaient une myocardite avec défaillance circulatoire [164]. D'autres auteurs ont décrit des décès sur des formes fulminantes avec des résultats d'autopsie montrant un infiltrat mononucléaire dans le tissu myocardique [120]. Dans une grande étude multicentrique se basant sur l'échocardiographie, une myocardite survenait chez 3 % des patients [165].

L'atteinte cardiaque et l'insuffisance cardiaque aiguë sont des complications fréquemment retrouvées. L'atteinte cardiaque aiguë survenait chez 22 % des patients hospitalisés en réanimation contre 2 % de ceux hospitalisés hors réanimation [134]. De même, l'insuffisance cardiaque était observée chez 23 % en rapport surtout avec une décompensation d'une dysfonction ventriculaire gauche préexistante [104]. Chez 21 malades sévèrement atteints par la COVID-19, 33 % avaient une cardiomyopathie aiguë [166].

L'infection à SARS-CoV-2 est associée à un risque thromboembolique élevé. L'embolie pulmonaire peut être à l'origine d'une mort subite [167]. Dans une cohorte de 81 patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 en Chine, 25 % ont présenté une thromboembolie veineuse [168]. De plus, la prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire était de 12 %, et une dysfonction ventriculaire droite était retrouvée chez 14,5 % des patients hospitalisés hors réanimation [169].

3.1.4. Manifestations neurologiques

Dans une étude rétrospective sur 214 patients menée à Wuhan, 78 (36,4 %) patients présentaient des manifestations neurologiques. Ces dernières étaient plus fréquentes chez les 88 (41,1 %) patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19, parmi lesquelles on retrouvait une confusion (14,8 %), une atteinte neuromusculaire (19,3 %) et des accidents

vasculaires cérébraux (5,7 %) [170]. Dans une série anglaise portant sur 153 patients, chez 125 patients, dont les données cliniques étaient complètes, 77 (62 %) ont présenté un événement vasculaire cérébral, dont 57 (74 %) un accident vasculaire cérébral ischémique, 9 (12 %) une hémorragie intracérébrale et 1 (1 %) une vascularite. D'un autre côté, 39 (31 %) des 125 patients se sont présentés avec une altération de la vigilance, dont 9 (23 %) avec une encéphalopathie non spécifique et 7 (18 %) avec une encéphalite [171].

Un des signes les plus courants d'une atteinte neurologique périphérique est la survenue de dysfonctions olfactives (anosmie) et gustatives (agueusie), réversibles en quelques jours à quelques semaines. Elles peuvent précéder les autres symptômes, ou être les seules manifestations de l'infection dans de rares cas. Dans une étude multicentrique européenne, 417 cas de COVID-19 atteints de formes légères à modérées ont été étudiés (provenant de 12 hôpitaux européens). Dans cet échantillon, 85,6 % et 88 % avaient des troubles olfactifs et gustatifs respectivement. L'anosmie est apparue avant les autres symptômes dans 11,8 % des cas. Parmi les 18,2 % des patients sans rhinorrhée, ni obstruction nasale, 79,7 % avaient des troubles de l'olfaction. Le taux de guérison des signes olfactifs précoces était de 44 %. Enfin, les femmes ont semblé plus fréquemment touchées que les hommes [172].

Le premier cas du syndrome de Guillain-Barré lié à COVID-19 a été décrit le 1^{er} avril 2020, le syndrome a débuté par un tableau clinique fait de tétraplégie ascendante aréflexique, sans fièvre, ni toux, ni douleurs thoraciques ou diarrhée. Le délai d'apparition entre les premiers symptômes de l'infection virale et ceux du Guillain-Barré était de 5 à 10 jours [173]. Par ailleurs, il a été décrit le syndrome de Miller-Fisher, des atteintes diverses de nerfs crâniens (autre que le nerf olfactif) et du nerf fibulaire [174].

3.1.5. Manifestations ophtalmologiques

Les lésions oculaires dues à la COVID-19 rapportées dans la littérature sont rares. Dans une série, 31,6 % des patients avaient des atteintes oculaires liées à la COVID-19, parmi lesquelles les plus fréquentes sont l'hyperhémie conjonctivale et l'épiphora [175]. Une autre étude a rapporté l'existence d'atteintes rétinienne bénignes et asymptomatiques [176]. L'atteinte de la surface oculaire peut être inaugurale, comme le démontre le cas d'un patient dont la conjonctivite bilatérale a précédé l'atteinte pulmonaire [177].

3.1.6. Manifestations rénales

L'atteinte rénale est fréquemment rapportée dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2. Ainsi, une étude rétrospective chinoise rapporte la présence d'arguments en faveur d'une atteinte rénale lors de l'admission chez 75,4 % des patients souffrants de COVID-19, sur base d'une protéinurie (65,8 %), d'une hématurie (41,7 %) et/ou d'une insuffisance rénale aiguë (10,5 %) [178]. De même, dans une étude prospective chinoise, portant sur 701 patients admis dans le cadre de COVID-19, 43,9 % avaient une protéinurie et 26,7 % avaient une hématurie à l'admission. La créatinine sérique et l'urémie étaient élevées chez 14,4 % et 13,1 % des patients respectivement. Seulement 5,1 % développaient une insuffisance rénale aiguë durant leur hospitalisation [123]. Par ailleurs, quelques études ont caractérisé les lésions histologiques rénales chez les patients infectés par SARS-CoV-2. La figure 23 résume les résultats de 145 biopsies.

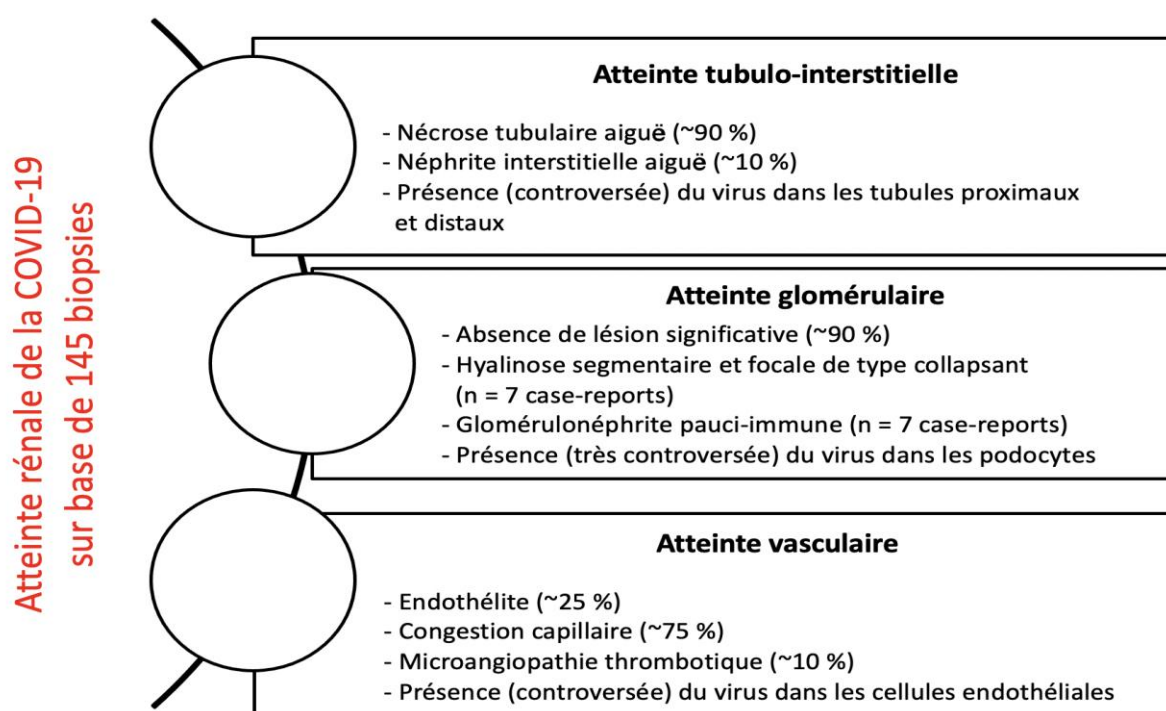


Figure 23 : Lésions histologiques rénales chez les patients atteints de COVID-19 sur base de 145 biopsies [179]

3.1.7. Manifestations dermatologiques

Différents types de lésions possiblement associées à la COVID-19 ont été rapportés dans la littérature. Parmi lesquelles des lésions vésiculeuses, de type perniose, de nature vasculaire ou autres lésions non spécifiques. Une étude prospective de 24 patients souffrant de COVID-19 et présentant des lésions cutanées vésiculeuses a été menée en Espagne. Cette étude a indiqué que les lésions sont apparues après le diagnostic de COVID-19 chez 79 % des patients. De plus, un prurit a été rapporté pour 83 % des cas [180]. Dans une série de 277 cas, les lésions de type perniose représentait 38 % des lésions cutanées. La majorité des patients n'ont pas subi de test de dépistage pour la COVID-19 dans cette série [181].

Les manifestations cutanées chez des patients atteints de COVID-19 avec dommages vasculaires demeurent peu documentées. Cependant, 7 cas de lésions pétéchiiales diffuses, ou touchant les membres ou les extrémités ont été rapportés parmi les 277 cas de lésions cutanées inclus dans une étude [181]. Par ailleurs, 20,4 % des cas ont présenté des lésions cutanées associées à l'infection par SARS-CoV-2 dans une étude italienne. Les patients avaient des signes cutanés non corrélés à la gravité de la maladie et résolutives spontanément. Les manifestations observées incluaient une éruption érythémateuse ou une urticaire généralisée [182].

3.2. Chez l'enfant et la femme enceinte

3.2.1. Formes pédiatriques

L'infection à SARS-CoV-2 symptomatique semble peu fréquente dans la population pédiatrique. En effet, les enfants de moins 10 ans représentaient 1 % des cas et ceux de 10 à 19 ans 1 % des 72 314 cas confirmés dans une étude chinoise [98]. De même, parmi les 1 591 patients admis en réanimation en Lombardie, aucun n'avait moins de 14 ans [99]. Cette particularité est partagée avec l'infection à MERS-CoV.

Des séries de cas décrivent des manifestations cliniques de la COVID-19 observées chez les patients pédiatriques. Elles montrent également que certains enfants doivent être hospitalisés et recevoir des soins intensifs [183]. Toutefois, les données publiées restent limitées. De plus, les signes cliniques observés sont souvent non spécifiques.

Une étude conduite auprès de 291 enfants et adolescents avec COVID-19 confirmée, rapporte que 73 % d'entre eux présentaient au moins un des signes suivants : fièvre (56 %), toux (54 %), difficulté respiratoire (13 %). En plus des céphalées, des maux de gorge et des myalgies étaient observés chez un quart des enfants. De même, des douleurs abdominales, nausées, vomissements, et diarrhées étaient notés chez 5,8 à 13 % des enfants. Enfin, 15 cas ont été admis en réanimation dont 3 sont décédés [184]. Certains signes comme une pneumopathie avec aspect scanographique typique, une anosmie, une agueusie ou une acrocyanose, sont plus rares, en particulier chez les enfants moins de 10 ans [185].

De grands tableaux cliniques inflammatoires ont été rapportés, évoquant la maladie de Kawasaki (MK) et le syndrome de choc toxique. Ces formes sont regroupées maintenant sous le nom de syndrome inflammatoire multisystémique chez les enfants et les adolescents atteints de COVID-19. Il entre dans le cadre de syndrome post-infection, car il survient à distance d'une infection par le SARS-CoV-2 chez des enfants et des adolescents ayant présenté ou non des symptômes de COVID-19.

Des rapports en provenance des pays les plus touchés par la COVID-19, dont le Royaume-Uni, l'Italie, la France et les Etats-Unis, ont décrit des cas de ce nouveau syndrome hyper-inflammatoire post-infection [186]. Dans les études européennes, le tableau clinique inclut en plus de la fièvre prolongée des symptômes gastro-intestinaux (85 % des cas), des symptômes cutanéomuqueux (75 %) rappelant la MK et une altération de l'état général avec une léthargie [187]. Dans une étude américaine incluant 186 cas, la majorité des enfants ont de la fièvre depuis plus de 3 jours. 80 % des patients présentent une atteinte cardiaque avec une hypotension ou un état de choc. De plus, la moitié des patients ont une insuffisance circulatoire aiguë au moment du diagnostic ou dans les 36 heures suivant leur hospitalisation [186].

Sur le plan biologique, l'hyper-inflammation associée se manifeste par une élévation notable des marqueurs tels que la CRP, la PCT, la VS et/ou la ferritinémie. Souvent, on note une lymphopénie, une polynucléose neutrophile, une thrombopénie et un taux de D-dimères élevé. D'autres patients ont une hyponatrémie ou une hypoalbuminémie [187]. Dans l'étude américaine, 73 % des patients ont un BNP très élevé et 50 % une troponine élevée [186].

3.2.2. Femmes enceintes

Les manifestations cliniques chez la femme enceinte atteinte de COVID-19 sont légèrement différentes de celles de la population générale. La grande majorité des patientes infectées peuvent présenter de légers symptômes de rhinite ou un syndrome grippal avec potentiellement une toux, une fièvre ou une dyspnée. En revanche, certaines patientes peuvent développer des formes graves comme chez les populations à risque [188].

Dans une série française multicentrique de 617 femmes enceintes avec une infection certaine, les symptômes décrits le plus fréquemment étaient la toux (62,2 %), la fièvre (46,2 %), l'anosmie (27,2 %), une dyspnée (26,7 %) ou une diarrhée (8,8 %). De plus, 128 patientes (20,7 %) ont nécessité une assistance respiratoire, 29 patientes (4,7 %) ont subi une ventilation mécanique, 6 patientes (1 %) ont eu besoin d'oxygénation extracorporelle et un décès (0,2 %) a été rapporté. Les auteurs de cette série ont identifié 3 groupes de patientes : 489 formes non sévères (définies par l'absence d'assistance respiratoire), 93 formes sévères (définies par le recours à une oxygénation non invasive) et 35 formes critiques (définies par la nécessité d'une ventilation invasive) [189].

Dans la même série, les issues de grossesse n'étaient connues que pour 181 patientes, ayant accouché pendant la période d'étude. Les auteurs ont fait état de 2,8 % de fausses couches tardives, 27,6 % de prématurité et 3,9 % de décès fœtaux. En outre, parmi les 58 femmes ayant nécessité une assistance respiratoire, 41 (70,7 %) ont accouché par césarienne dont l'indication est liée à la COVID-19. Enfin, le risque de survenue d'une pneumopathie chez le nouveau-né semble rare et leur lien avec la COVID-19 n'est pas établi [189].

DIAGNOSTIC

VII. DIAGNOSTIC

1. Biologie

1.1. Phase préanalytique

La confirmation standard des infections aiguës à SARS-CoV-2 repose sur l'identification du virus par RT-PCR en temps réel. Il s'agit d'une transcription inverse suivie d'une amplification en chaîne par polymérase en temps réel. Toutefois, devant l'accessibilité à la rRT-PCR parfois limitée dans de nombreux pays, des efforts ont été déployés pour mettre au point des tests de diagnostic fiables de la COVID-19, reposant sur la détection des antigènes spécifiques du SARS-CoV-2 ou des anticorps spécifiques dirigés contre le virus.

La manipulation des prélèvements pour l'analyse moléculaire par RT-PCR en temps réel doit se faire dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 2. L'échantillon le plus adapté dépend du tableau clinique et du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes. En outre, les échantillons respiratoires restent le type d'échantillon le plus sensible pour les tests à visée diagnostique. Il a été démontré aussi que les écouvillons nasopharyngés donnent un résultat plus fiable que les écouvillons oropharyngés [190, 191].

Les échantillons doivent être correctement étiquetés et accompagnés d'un formulaire de demande de diagnostic. Ils doivent parvenir au laboratoire dès que possible après leur prélèvement. Une manipulation correcte des échantillons au cours du transport et au laboratoire est essentielle. Les échantillons qui peuvent parvenir rapidement au laboratoire peuvent être conservés et expédiés entre 2 et 8 °C. Si le délai d'acheminement vers le laboratoire recevant des échantillons des voies respiratoires supérieures est susceptible d'être strictement supérieur à 12 jours, il est recommandé de les congeler à -70 °C ou dans la glace carbonique. Il est important d'éviter de congeler et décongeler plusieurs fois les échantillons [190].

Les déchets générés par la prise en charge des prélèvements respiratoires et de selles sont déposés dans un container DASRI rigide sous PSM de type 2. Ils seront éliminés après un autoclavage (30 min à 121°C) ou remplis (2 cm de hauteur) avec de l'eau de Javel 0,5 % ou tout autre désinfectant actif contre le SARS-CoV-2. Les containers DASRI rigides devront

être fermés et désinfectés par un désinfectant actif contre le SARS-CoV-2 avant d'être sorti du PSM de type 2. Les déchets générés par la prise en charge des prélèvements sans ou à faible risque de contamination sont gérés de la même façon que les déchets DASRI du laboratoire. Enfin, les DASRI rejoignent le circuit standard des déchets pour leur destruction finale [192].

1.2. Phase analytique

1.2.1. Tests moléculaires

Le SARS-CoV-2 peut être détectable dans les voies respiratoires supérieures 1 à 3 jours avant l'apparition des symptômes. Sa concentration dans ces voies respiratoires diminue progressivement après l'apparition des symptômes. La présence du génome viral dans les voies respiratoires inférieures augmente au cours de la deuxième semaine de la maladie [193]. Par conséquent, les échantillons respiratoires restent le type d'échantillon le plus sensible pour les tests à visée diagnostique.

La RT-PCR en temps réel sur prélèvement nasopharyngé est la technique de référence pour le diagnostic de la COVID-19. Elle permet de déterminer si le patient est infecté par le SARS-CoV-2, dès lors qu'elle est réalisée dans 2 ou 3 jours précédant ou 7 jours suivant l'apparition des signes cliniques (figure 24). La rRT-PCR sur prélèvements d'écouvillons nasopharyngés présente une spécificité excellente (100 %) et une sensibilité satisfaisante (80-90 %). Cependant, elle peut présenter des limites pour plusieurs raisons : qualité des réactifs, faux négatifs, coût élevé et nécessité d'un personnel qualifié [194]. Par ailleurs, l'apparition de virus variants nécessite le développement de nouveaux kits de RT-PCR de criblage et de PCR multiplex pour détecter la présence de ceux-ci [195].

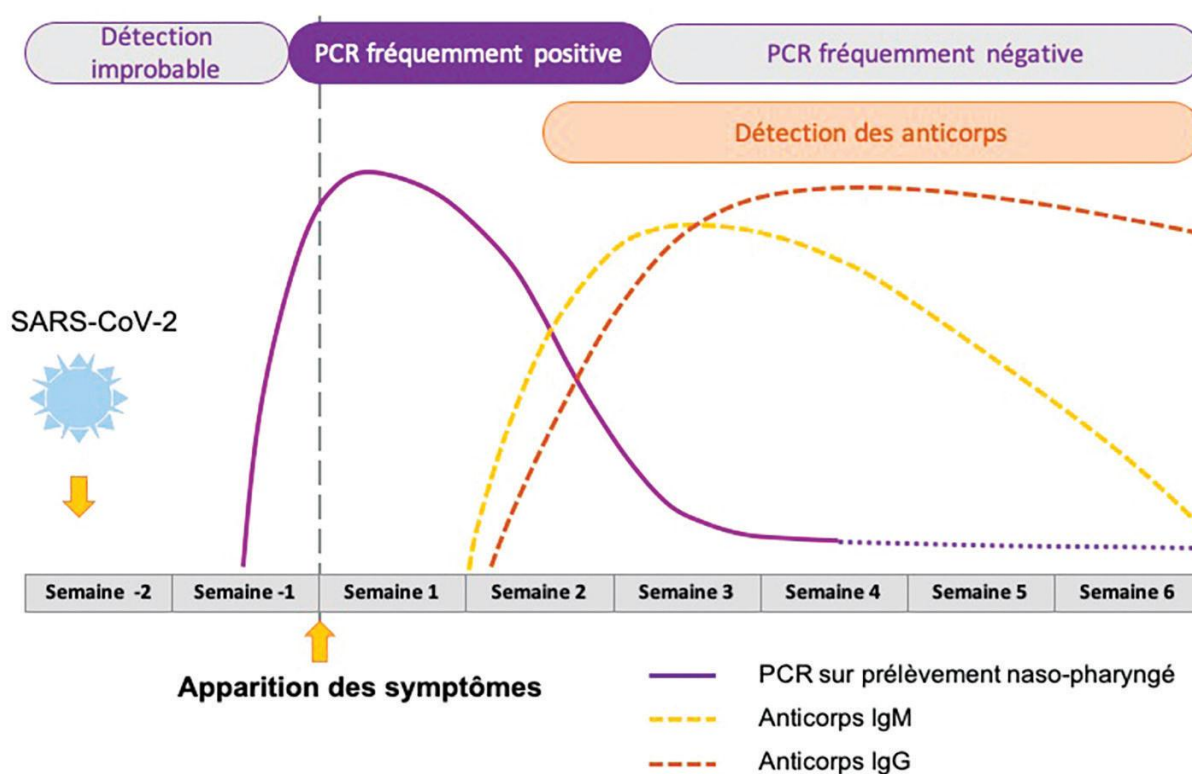


Figure 24 : Cinétique des marqueurs moléculaires et sérologiques en fonction du stade de l'infection [196]

Il existe des cas où le prélèvement obtenu par écouvillonnage nasopharyngé et oropharyngé peut être problématique, en particulier lorsque des personnes présentant des troubles psychiatriques ou de jeunes enfants sont concernés. Si tel est le cas, la RT-PCR sur prélèvement salivaire pourrait être indiquée dans le diagnostic des patients symptomatiques non hospitalisés jusqu'à 7 jours après le début des symptômes [197]. Par ailleurs, la rentabilité de RT-PCR sur selles, sang et urines semble insuffisante pour être envisagée en pratique clinique [191].

Parallèlement à la RT-PCR, d'autres tests reposant sur une approche moléculaire sont en cours de développement ou commercialisés. Le test RT-LAMP intégrée sur prélèvement salivaire a été validé par la haute autorité de santé (HAS) en France, uniquement chez les patients symptomatiques pour lesquels la pratique du prélèvement nasopharyngé est difficile, voire impossible. Les performances diagnostiques sont satisfaisantes en matière de sensibilité (84 %) mais non satisfaisantes en matière de spécificité (92 %) par rapport aux limites

d'acceptabilité fixées par la HAS [198]. Aucune évaluation de ces performances n'est disponible concernant la capacité à détecter les variants préoccupants [195]. Pourtant, la RT-LAMP est une alternative dont le traitement du prélèvement et l'analyse se font au sein d'un même automate, en une action et par un seul opérateur.

1.2.2. Tests antigéniques

Les tests antigéniques constituent une autre catégorie de tests. Ils peuvent être utilisés pour diagnostiquer la COVID-19 quand les RT-PCR ne sont pas disponibles ou que l'utilité clinique du dépistage serait compromise par des délais trop longs pour recevoir des résultats. La plupart d'entre eux sont des tests immunologiques à flux latéral. Les tests antigéniques détectent les protéines virales (antigènes) du SARS-CoV-2 produites par la réplication du virus dans les sécrétions respiratoires. Cependant, ces tests pourraient donner des résultats faussement positifs en reconnaissant les antigènes d'autres coronavirus humains [199].

Les tests antigéniques se réalisent sur un échantillon prélevé par écouvillonnage nasal. Ils ont l'avantage d'être rapides (10 à 30 minutes), facile d'utilisation et d'interprétation. Ils doivent présenter des sensibilités et spécificités minimales de 80 % et 97 % respectivement. En cas de faux négatif, le résultat devra toujours être confirmé par une RT-PCR, vu le taux relativement bas de la sensibilité [199]. Leurs performances diagnostiques dans la détection des variants sont en cours d'évaluation [195].

Ces tests sont recommandés chez les cas symptomatiques dans les 5 à 7 jours suivant l'apparition des symptômes. Par ailleurs, ils ne sont pas recommandés chez les cas asymptomatiques sauf chez les cas contacts d'un cas confirmé [199]. Compte tenu de leur réalisation rapide, les tests unitaires antigéniques devraient être utilisés sous forme de Test Diagnostic Rapide (TDR) en laboratoires de biologie médicale (LBM) ou sous forme de Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) par d'autres opérateurs.

1.2.3. Tests sérologiques

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le SARS-CoV-2. Les Ig totales, ainsi que les IgG seules ou associées aux IgM peuvent être détectées selon les tests utilisés. Les isotypes IgM et IgG sont détectés (figure 24) dans 7 et 10 jours après l'apparition des premiers symptômes

respectivement [146]. Une seconde étude a montré que les IgM apparaissent à partir du 5^{ème} jour et les IgG à partir du 14^{ème} jour suivant le début des symptômes [147]. La mise en évidence de ces anticorps synthétisés en réponse à l'infection au SARS-CoV-2 témoigne d'une exposition au virus, mais sa durée de persistance est toujours à l'étude.

Les tests sérologiques peuvent être utilisés à partir d'une semaine après l'apparition des symptômes et de façon optimale chez tous les patients au 14^{ème} jour, mais ils peuvent présenter une réaction croisée avec d'autres coronavirus humains et donner alors des résultats faussement positifs [144]. Néanmoins, ces tests restent intéressants notamment en cas de négativité de la RT-PCR malgré une forte suspicion de COVID-19 ou pour faire des études épidémiologiques. Ils doivent présenter une sensibilité clinique minimale de 90 à 95 % selon l'usage et une valeur seuil minimale de spécificité clinique de 98 % [148]. On distingue deux grandes catégories de tests sérologiques : les tests automatisables (de type ELISA) et les tests unitaires (figure 25).

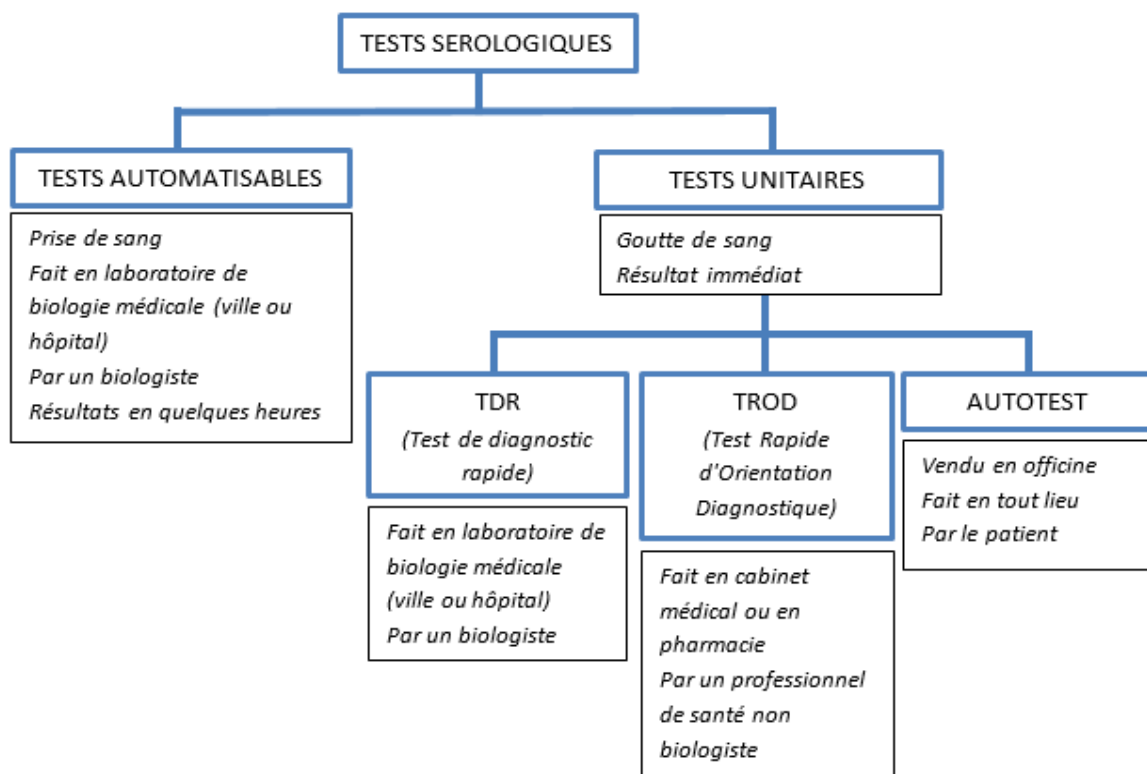


Figure 25 : Différents types de tests sérologiques [200]

Le test ELISA est une technique immuno-enzymatique qui se réalise au sein d'un LBM sur sérum et dont le résultat est rendu en quelques heures. Il permet un dosage qualitatif ou semi-quantitatif des anticorps du patient présents dans le sang. Les Ig totales, ainsi que les IgG associées aux IgM peuvent être détectées [148]. Les indications du test ELISA concernent principalement les enquêtes séro-épidémiologiques et les personnes chez qui la RT-PCR n'a pas été effectuée ou était négatif malgré une forte suspicion clinique [201].

Les tests unitaires sont souvent des tests immuno-chromatographiques. Ils se réalisent sur prélèvement sanguin par ponction capillaire et dont le résultat est rendu directement, en quelques minutes. Ils permettent la détection des anticorps produits par le corps humain en réponse à une infection par le SARS-CoV-2. Il existe différents types de tests unitaires (figure 25). Le TDR est un test effectué en LBM et indiqué dans les mêmes situations que le test automatisable ELISA. Par contre, le TROD est réalisable dans davantage de lieux et par tout professionnel de santé. Toutefois, Il est nécessaire après un TROD positif de confirmer le résultat par un test sérologique en LBM. Enfin, l'autotest est utilisé directement par le patient. Il n'est pas recommandé à ce jour dans la prise en charge de la COVID-19 [201].

1.2.4. Examen et profil biologique

Aucun examen biologique complémentaire n'est recommandé de manière systématique dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2. Ceux en relation avec la COVID-19 (NFS, CRP, Transaminases...) ou avec la pathologie préexistante (Glycémie, urée, créatininémie...) sont seuls indiqués. Ils seront demandés dans le cadre d'une orientation diagnostique différentielle ou d'un bilan de décompensation d'une pathologie associée (diabète, insuffisance rénale...). D'autres examens biologiques s'inscrivent dans le bilan de gravité de COVID-19 mais ne sont pas recommandés en routine.

Les formes symptomatiques de l'infection à SARS-CoV-2 s'accompagnent de perturbation du bilan biologique. Plusieurs signes biologiques utilisés en première ligne permettent d'ajouter des arguments en faveur d'une suspicion d'infection de la COVID-19. En effet, des anomalies de l'hémogramme et syndrome inflammatoire sont régulièrement rapportés. En plus d'une hyperleucocytose à polynucléose, la lymphopénie et la thrombopénie semblent plus courantes et quasi constantes dans les cas graves [5, 104]. En outre,

l'augmentation des LDH isolée ou avec cytolyse hépatique fait partie certainement des critères de sévérité [104]. De même, d'autres anomalies biologiques de mauvais pronostic ont été rapportées dans la littérature.

Dans une étude de cohorte rétrospective sur 201 patients atteints de COVID-19, l'hémogramme montre une élévation des polynucléaires neutrophiles et lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8. Une baisse de l'hémoglobine et des plaquettes sont rares. De plus, les marqueurs de l'inflammation sont élevés (CRP, ferritine). Le bilan biochimique révèle une hypoalbuminémie (98,5 %), hyperbilirubinémie (5,1 %), élévation des transaminases (21,7 %) et de LDH (98 %, seuil à 100 UI/l) et également hyperglycémie (45,2%). Au bilan de coagulation, le TP est diminué (2,1 %) et les D-dimères sont augmentés (23,3 %). L'insuffisance rénale aiguë apparaît peu fréquente (4,5 %). Toutefois, l'hyperurémie pourrait être associée à un pronostic péjoratif [159].

Les patients souffrant d'un SDRA présentent en plus d'une augmentation des polynucléaires neutrophiles et lymphopénie, une augmentation des D-dimères > 1µg/ml, une baisse de TP et hyperbilirubinémie totale. L'hypoalbuminémie et élévation de l'urée et des LDH sont également courantes dans le SDRA [104]. Par ailleurs, l'élévation de l'IL-6 est associée au décès par SDRA et non pas à la survenue de SDRA. Ils s'ajoutent en analyse univariée les signes de souffrance d'organe, que ce soit l'élévation des ALAT/ASAT, de la créatininémie ou de la troponine, prédictifs de la mortalité [159].

2. Radiologie

2.1. Tomodensitométrie thoracique

La tomodensitométrie (TDM) thoracique sans injection est l'imagerie de référence dans la maladie de COVID-19. Elle offre de bonnes performances diagnostiques (Se = 90 %, Sp = 91 %), ce qui permet de rattraper d'éventuels faux négatifs de la RT-PCR et également de poser des diagnostics différentiels [202]. La TDM avec injection peut être réalisé en cas de suspicion clinique d'embolie pulmonaire [203]. La TDM thoracique est recommandée pour le diagnostic précoce des patients suspectés sans preuve RT-PCR. Cependant, elle doit être réservée aux patients testés positifs et suspectés d'avoir des complications, telles des signes de mauvaise tolérance respiratoire (dyspnée, désaturation...) (figure 26).

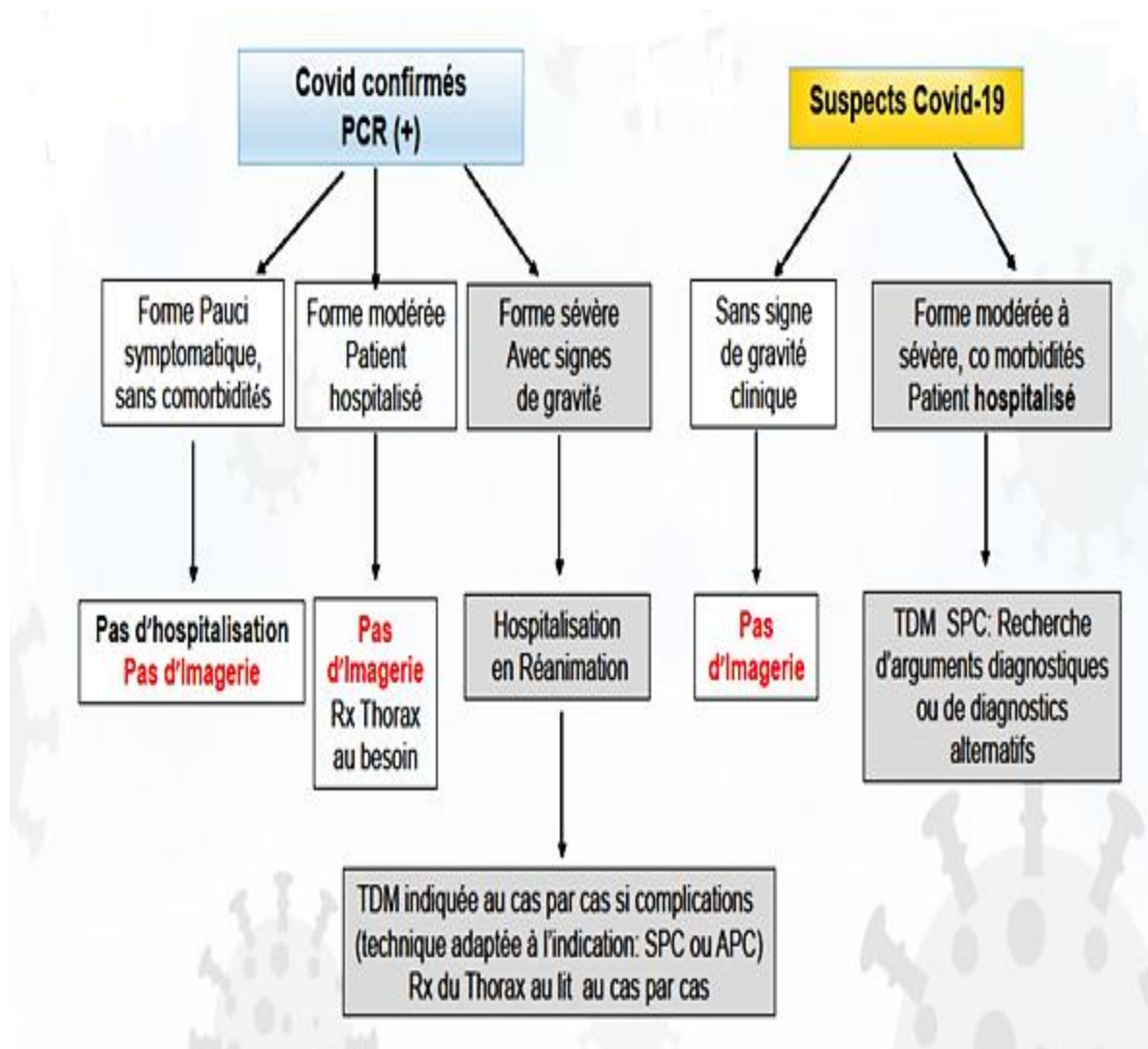


Figure 26 : Algorithme pour imagerie thoracique destiné à la présentation initiale d'un patient atteint ou suspect de COVID-19 [204]

L'étude de Li et ses collaborateurs rapporte le tableau d'une pneumopathie souvent bilatérale (95,2 %) avec anomalies scanographiques de localisation sous pleurale et à prédominance postérieure (figure 27). Les anomalies observées sont des images en verre dépoli, foyers de condensation alvéolaire, opacités linéaires, mais également épaississement des parois bronchiques. De plus, les lésions scanographiques dans les formes graves sont étendues [205]. Dans une autre étude, il a été montré une prédominance d'images en verre dépoli au stade initial avec apparition secondaire d'une association de verre dépoli, d'opacité réticulaires et de foyers de condensation [206].

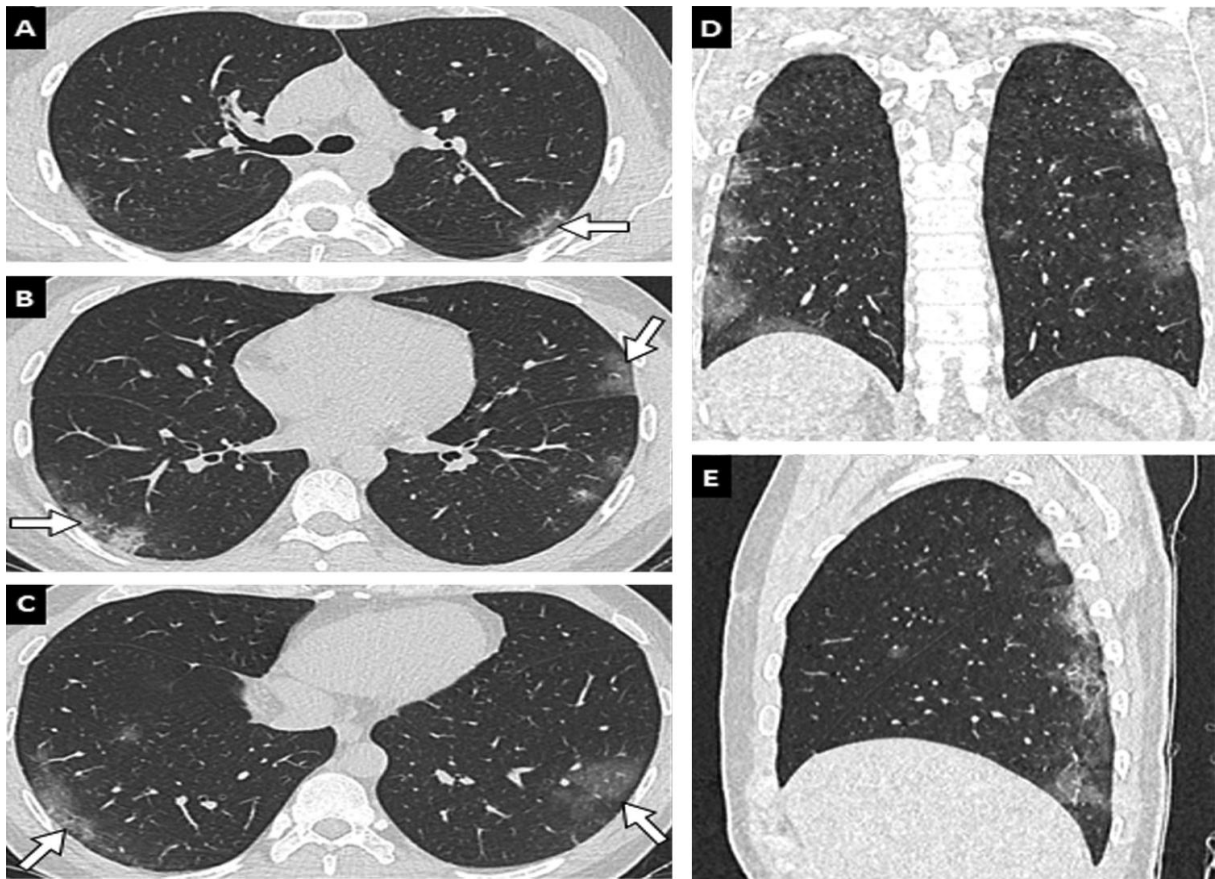


Figure 27 : Présentation scanographique typique de COVID-19 chez un homme de 35 ans. TDM thoracique sans injection en coupes axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E). Plages de verre dépoli (flèches) bilatérales, sous-pleurales et à prédominance postérieure [203]

2.2. Radiographie thoracique

La radiographie thoracique est un outil diagnostique simple, peu coûteux, de faible irradiation et réalisable au lit des patients. Elle garde un intérêt chez les patients de réanimation qui ne peuvent être déplacés au scanner. De même, elle peut être indiquée dans les formes modérées nécessitant une hospitalisation pour la recherche de diagnostics alternatifs expliquant les symptômes présentés par le patient, notamment un pneumothorax ou une pleurésie (figure 26). Chez un homme de 66 ans testé positif pour l'infection à SARS-CoV-2, la radiographie thoracique montre des caractéristiques considérées comme typiques de COVID-19 (figure 28).

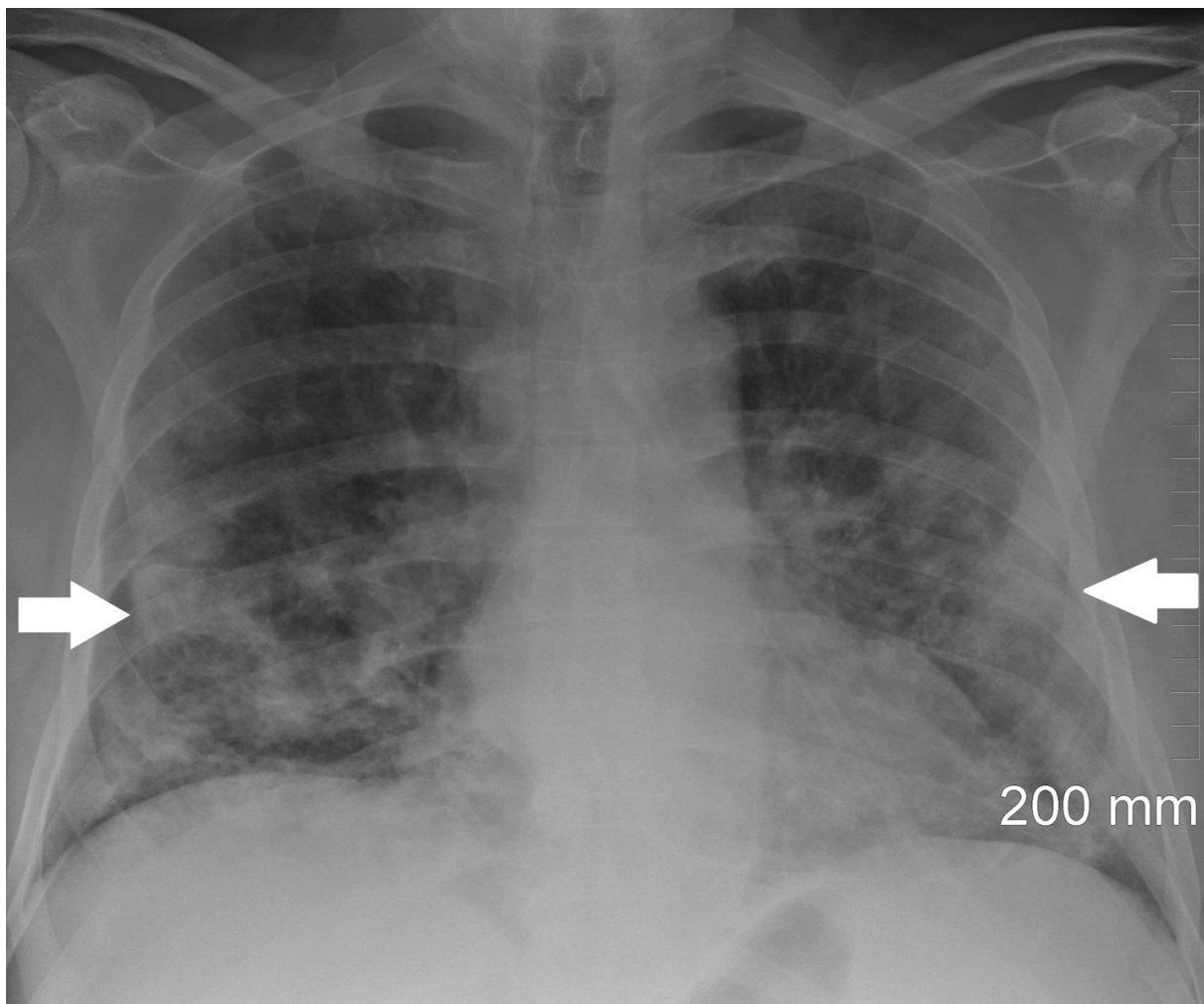


Figure 28 : Radiographie thoracique montrant des opacités périphériques (flèches) bilatérales prédominant dans les lobes inférieurs avec absence de liquide pleural [207]

2.3. Echographie thoracique

L'échographie thoracique, contrairement au scanner, ne permet pas la distinction entre pneumopathie virale, atteinte bactérienne ou œdème interstitiel d'origine cardiogénique. De plus, elle impose un contact prolongé avec le patient confirmé ou suspect de COVID-19. Ainsi, elle ne doit pas être utilisée pour diagnostiquer ou exclure une infection à SARS-CoV-2. Cependant, elle garde un intérêt chez les patients de réanimation qui ne peuvent être déplacés au scanner. Son intérêt permettrait d'identifier des complications de la ventilation (pneumothorax) et d'évaluer les épanchements pleuraux [208].

TRAITEMENT

VIII. TRAITEMENT

1. Evaluation de sévérité

1.1. Formes cliniques

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifique permettant de guérir l'infection à SARS-CoV-2. Le traitement est essentiellement symptomatique, et adapté selon les signes cliniques présentés. La majorité des patients atteints de COVID-19 ne présentent qu'une forme bénigne (40 %) ou modérée (40 %) de la maladie, celle-ci n'est sévère que dans 15 % des cas, imposant un apport en oxygène. Tandis que les 5 % des patients ont une forme critique associée à des complications, justifiant dans certains cas une admission en réanimation [98].

Un cas bénin de COVID-19 est une personne symptomatique exempte de signes de pneumonie virale ou d'hypoxie. A l'inverse, un cas modéré est un patient présentant des signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide) mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris $SpO_2 \geq 90\%$ en air ambiant. Par contre, une forme sévère de COVID-19 est une pneumonie sévère caractérisée par l'un des signes suivants : fréquence respiratoire > 30 respirations/min, détresse respiratoire sévère ou $SpO_2 < 90\%$ en air ambiant [209]. Enfin, la forme critique associée à la survenue d'une insuffisance respiratoire, un SDRA, un état septique et un choc septique, une thromboembolie et/ou une défaillance multiviscérale [91].

1.2. Isolement du patient

Les cas suspects ou confirmés de COVID-19 bénins à modérés doivent être isolés en milieu hospitalier ou à domicile dans des conditions d'isolement et de protection efficaces. Le choix du lieu d'isolement doit être pris au cas par cas, et il dépendra de la présentation clinique, des facteurs de risque de maladie sévère et des conditions de vie à domicile, notamment la présence de personnes vulnérables vivant sous le même toit. L'isolement sera maintenu jusqu'à atteindre 14 jours depuis le début de la prise en charge. Par ailleurs, les cas suspects ou confirmés de COVID-19 sévères à critiques doivent être isolés dans une structure hospitalière [209].

2. Forme bénigne

Le traitement des patients présumés ou confirmés de COVID-19 bénigne repose sur la prise en charge d'une fièvre mal tolérée ou de douleurs par du paracétamol, et sur une surveillance de l'hydratation associée à une alimentation adaptée [209]. L'administration des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doit être évitée, à l'exception de ceux utilisés dans le cadre du traitement d'une maladie chronique. En effet, les AINS pourraient aggraver les atteintes infectieuses et provoquer ainsi des complications graves [210].

3. Forme modérée à sévère

3.1. Antibiothérapie

En plus d'un traitement symptomatique une antibiothérapie peut être prescrite en présence d'une suspicion clinique d'infection bactérienne. Dans une analyse systématique, 8 % des patients hospitalisés atteints de COVID-19 ont contracté une co-infection bactérienne ou fongique pendant leur séjour à l'hôpital [211]. Ainsi, une antibiothérapie empirique peut être envisagée en raison d'un risque de pneumonie chez les personnes âgées et chez les enfants de moins de 5 ans.

L'un des antibiotiques le plus largement utilisé dans le cadre de COVID-19 est l'azithromycine. C'est un macrolide connu pour ses effets immunomodulateurs et indiqué comme traitement d'appoint [104]. Néanmoins, les études cliniques ayant évaluées l'azithromycine chez l'homme dans le contexte d'infection virale n'ont pas retrouvé de bénéfice. Ainsi, le HCSP de France conclut qu'il n'existe pas d'argument pour proposer l'azithromycine dans la prise en charge thérapeutique de la COVID-19 [212].

3.2. Oxygénothérapie

Il est recommandé d'administrer immédiatement une supplémentation en oxygène à tout patient qui présente une forme sévère de COVID-19. Les recommandations proposent une cible de $SpO_2 \geq 94$ %. Lorsque le patient est stabilisé, il faut maintenir une $SpO_2 > 90$ % chez les adultes et les enfants mais ≥ 92 à 95 % chez les femmes enceintes. Le traitement de supplémentation en oxygène peut contribuer à réduire les complications et à améliorer la survie de ces patients [213].

3.3. Thérapie antivirale

Un traitement antiviral précoce semble être intéressant pour stopper une des étapes du cycle viral. Plusieurs médicaments ont été utilisés comme options thérapeutiques dans la prise en charge de COVID-19 : remdésivir, chloroquine ou hydroxychloroquine en association ou non avec azithromycine, lopinavir / ritonavir, etc. Cependant, ces molécules n'ont pas été validées par des essais randomisés contrôlés. De plus, son administration nécessite une surveillance de leur tolérance. Car ces médicaments peuvent être à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves pour le malade.

Le remdésivir est un médicament développé initialement pour lutter contre le virus Ebola. Il a obtenu, le 3 juillet 2020, une AMM européenne conditionnelle pour le traitement de la COVID-19 chez des patients adultes et adolescents ayant une pneumonie nécessitant un apport d'oxygène [214]. De même, la FDA a attribué, le 22 octobre 2020, au remdésivir une AMM dans la prise en charge des patients nécessitant une hospitalisation [215]. Sur la base des résultats de quatre essais cliniques incluant 7 333 patients hospitalisés et atteints de COVID-19, l'OMS a constaté que le remdésivir n'a pas d'effet significatif sur la mortalité des patients. Par conséquent, en date du 20 novembre 2020, elle déconseille l'utilisation de ce médicament quelle que soit la gravité de la maladie [216].

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont utilisées dans le traitement du paludisme et des maladies inflammatoires. Elles ont montré leur activité *in vitro* sur le SARS-CoV-2, en bloquant son entrée dans la cellule et son endocytose par différents mécanismes [217]. A l'inverse, plusieurs études robustes n'ont pas retrouvé de bénéfice à cette option thérapeutique. Ainsi, l'OMS recommande de ne pas utiliser ces deux molécules seules ou en association à l'azithromycine en dehors d'un encadrement dans un essai clinique [209]. Aussi, le HCSP recommande même un arrêt des prescriptions de chloroquine ou d'hydroxychloroquine, seule ou en combinaison avec l'azithromycine, que ce soit en curatif, en pré-exposition ou en post-exposition [218].

L'association lopinavir / ritonavir est un inhibiteur de protéase indiqué dans la prise en charge thérapeutique de l'infection à VIH. Ce médicament a également fait la preuve de son efficacité *in vitro* contre le SARS-CoV-2. Par ailleurs, dans un essai clinique randomisé sur

199 patients, il a été montré que le médicament n'a aucun effet bénéfique comparé au traitement standard [219]. De même, un autre essai clinique randomisé contrôlé n'a pas montré d'efficacité sur la négativation virale ou la symptomatologie clinique [220]. Ainsi, sa prescription ne doit plus être réalisée en dehors d'essais cliniques.

3.4. Anticoagulothérapie

Un anticoagulant pourrait être appliqué à la prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2. Plusieurs études indiquent que cette approche est associée à une diminution du taux de mortalité chez les patients atteints de COVID-19 [221]. Ainsi, la thromboprophylaxie est recommandée chez tous les patients hospitalisés. De même, elle est recommandée pour les patients ambulatoires présentant en plus de l'immobilisation au moins un facteur de risque parmi les suivants : obésité, cancer actif, antécédent de MTEV, âge >70 ans ou une chirurgie majeure récente [222]. Chez les patients sous traitements anticoagulants oraux, un relais par l'héparine de bas poids moléculaire à dose thérapeutique est recommandé en raison du risque d'instabilité et d'interaction médicamenteuse [223].

3.5. Immunomodulateurs

Un médicament immunomodulateur est destiné à réguler une réponse immunitaire excessive responsable de lésions inflammatoires. Il aurait un intérêt dans la phase secondaire de l'infection à SARS-CoV-2, en particulier lors de l'amplification de la réponse inflammatoire chez certains patients atteints de COVID-19. Dans ce contexte, divers traitements ont été proposés pour moduler les réponses immunitaires de ces patients : corticothérapie, biothérapie, etc.

La corticothérapie systémique semblait permettre une réduction de la mortalité et de la nécessité d'une ventilation mécanique invasive chez les cas sévères ou critiques. Ainsi, l'OMS recommande l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19 sévère ou critique. Au contraire, chez les patients non graves, l'OMS suggère de ne pas administrer de corticostéroïdes systémiques. Par ailleurs, les patients recevant ces traitements dans le cadre d'une pathologie chronique, ne doivent pas les arrêter afin de ne pas décompenser leur maladie [224].

En pratique, la dexaméthasone mais également d'autres corticostéroïdes, tels que méthylprednisolone, prednisone ou hydrocortisone peuvent être utilisés. La dose proposée est 6 mg/j de dexaméthasone pendant 10 jours. De même, l'utilisation de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, de prednisone à la dose de 40 mg/j ou en dernière intention d'hydrocortisone à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours [225].

Devant l'implication de l'IL-6 dans la pathogénèse de la maladie COVID-19, les anticorps monoclonaux ciblant l'IL-6 ou son récepteur semblent être une option thérapeutique prometteuse. Le tocilizumab est une IgG1 humanisée dirigée contre l'IL-6R soluble et membranaire, inhibant la signalisation pro-inflammatoire de l'IL-6. Ce médicament a été proposé dans le traitement des formes graves ou critiques de COVID-19 [226]. Toutefois, l'OMS recommande de ne pas l'utiliser en dehors du cadre d'essais cliniques [209].

L'anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 α et de l'interleukine-1 β . Ce médicament est indiqué dans certaines maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. Une première étude observationnelle portant sur l'usage de l'anakinra, chez des patients atteints de formes graves de COVID-19, est publiée en mai 2020. La proportion de patients décédés ou nécessitant une ventilation mécanique invasive était moindre (25 % *versus* 73 %) dans le groupe traité par anakinra [227]. Ces résultats encourageants doivent cependant être confirmés grâce à des essais cliniques randomisés contrôlés.

L'analyse intermédiaire des données de l'essai ANACONDA-COVID-19 montre une surmortalité précoce chez les patients recevant l'anakinra, en comparaison aux patients recevant des soins standards seuls. Suite à ces résultats intermédiaires, l'ANSM a annoncé, la suspension des inclusions en France dans les essais cliniques évaluant l'anakinra dans la COVID-19. Ainsi, aucune étude ne permet de montrer l'intérêt de son utilisation dans le traitement des patients souffrant de COVID-19 [228].

Le plasma de convalescent issu de patients ayant des anticorps contre le SARS-CoV-2 pourrait permettre une immunité passive par la transfusion de ces anticorps. Il a déjà été utilisé pour le traitement du MERS, du SARS et de l'infection par le virus Ebola. Le 23 avril 2020, l'ANSM a autorisé l'utilisation exceptionnelle et temporaire du plasma convalescent lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai clinique n'est pas possible [229]. De même, le 23 août 2020, la FDA a décidé d'utiliser expérimentalement le plasma de convalescent comme traitement contre la COVID-19 chez les patients hospitalisés [230].

Une étude de phase III randomisée contrôlée incluant 103 patients atteints de COVID-19 est publiée en juin 2020. Elle a comparé le plasma de convalescent par rapport à un groupe contrôle. Les résultats n'ont pas rapporté d'amélioration clinique dans les 28 jours par rapport au placebo (51,9 % *versus* 43,1 %) [231]. Une autre étude de phase II randomisée contrôlée, a évalué deux doses de 200 ml à 24 heures d'intervalle de plasma de convalescent versus un placebo, chez des patients atteints de COVID-19 sévère. Elle n'a pas mis en évidence de différence entre les groupes sur la mortalité ou la progression vers la forme grave [232]. Il est donc nécessaire de poursuivre les études cliniques évaluant le plasma de convalescent.

4. Forme critique

4.1. SDRA

Les cas critiques doivent être admis aux soins intensifs dès que possible. L'identification rapide d'une insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë évolutive est fortement recommandée lorsqu'un patient en détresse respiratoire ne répond pas à l'oxygénothérapie classique [209]. Le traitement de l'insuffisance respiratoire hypoxémique chez les patients souffrant de SDRA exige une ventilation mécanique [233]. Dans ce contexte, l'OMS recommande de préparer le patient à une oxygénothérapie ou une assistance respiratoire avancée. De plus, l'intubation endotrachéale doit être effectuée par un agent de santé expérimenté, en respectant les précautions aérosols [209].

En cas de nécessité de ventilation mécanique, il faut instaurer une ventilation à faible volume courant (4 à 8 ml/kg de poids idéal théorique) et à faible pression d'inspiration (pression plateau < 30 cm H₂O). En outre, chez les patients adultes atteints de SDRA sévère illustré par un rapport PaO₂ /FiO₂ < 150, l'adoption d'une ventilation en décubitus ventral pendant 12-16 heures par jour est recommandée. D'un autre côté, il faut éviter de déconnecter le patient du ventilateur, cela entraînerait une perte de PEP, une atelectasie et un risque de contamination. Si une déconnection est nécessaire, utiliser un système d'aspiration en circuit fermé et clamber le tube endotrachéale [209].

Chez les patients atteints de SDRA modéré à sévère, l'administration de bloqueurs neuromusculaires par perfusion continue ne doit pas être une stratégie systématique. Néanmoins, le blocage neuromusculaire intermittent ou continu peut être envisagé chez les patients atteints de SDRA dans certaines situations : mauvaise synchronisation patient-respirateur malgré la sédation, empêchant d'atteindre la cible de volume courant, hypoxémie ou hypercapnie réfractaire [209].

Lorsque l'oxygénation du patient reste insuffisante par la ventilation protectrice, il convient de recourir à l'oxygénation par membrane extracorporelle (OME). L'OME devrait être offerte dans les centres experts prenant en charge suffisamment de cas pour maintenir cette expertise et pouvant appliquer les mesures requises de lutte anti-infectieuse [234]. Dans une étude de cohorte menée chez des patients atteints de MERS, l'OME a été associée à un taux de mortalité réduit par rapport au traitement classique [235]. De même, dans une étude incluant 83 patients traités par OME dans le cadre de COVID-19, la mortalité observée à J60 n'a été que de 31 % [236].

4.2. Choc septique

Le choc septique est une complication potentiellement mortelle de l'infection à SARS-CoV-2. Il est associé à une morbidité et une mortalité élevée chez les adultes et les enfants. Les recommandations relatives à la stratégie thérapeutique qui doit être adoptée face à un cas de choc septique concernent notamment le remplissage vasculaire et le traitement vasopresseur. La réanimation d'un adulte en choc septique consiste en une administration de 250 à 500 ml de solution cristalloïde en bolus rapide au cours des 15 à 30 premières minutes, suivie de la mise en place de vasopresseurs si l'état de choc persiste pendant ou après la réanimation liquidienne. La cible initiale est une PAM ≥ 65 mm Hg, avec une amélioration des indicateurs de perfusion [209].

Pour la réanimation d'un enfant en choc septique, il est recommandé d'instaurer une perfusion précoce et rapide de solution cristalloïde en bolus, à raison de 10 à 20 ml/kg pendant 30 à 60 minutes [209]. Aussi, il est recommandé d'administrer des vasopresseurs en présence des signes de surcharge liquidienne ou si les signes suivants persistent après deux bolus liquidiens : altération de l'état de conscience, bradycardie ou tachycardie, temps de

remplissage capillaire prolongé (> 2 secondes) ou pouls faible, tachypnée, peau marbrée ou froide ou éruption pétéchiale ou purpurique, augmentation du taux d'acide lactique, oligurie ou cibles de pression artérielle appropriée pour l'âge non atteintes [237].

4.3. Prévention des complications

Afin de prévenir les complications associées aux formes critiques de la maladie COVID-19, il est vivement recommandé de mettre en œuvre les interventions ci-dessous (tableau I). Il s'agit d'interventions reposant sur les lignes directrices « Surviving Sepsis » [233] mais aussi sur d'autres lignes directrices [238]. Ces interventions se limitent à des recommandations réalisables qui se fondent sur des données de qualité.

Tableau I : Prévention des complications [239]

Résultat souhaité	Interventions
Réduire l'incidence des plaies de pression	• Tourner le patient toutes les deux heures, sauf si l'état du patient ou le recours au décubitus ventral l'interdisent.
Réduire le nombre de jours de ventilation invasive	• Appliquer des protocoles de sevrage prévoyant une évaluation quotidienne de l'aptitude du patient à respirer spontanément. • Réduire le plus possible la sédation continue ou intermittente, avec pour objectifs des titrages spécifiques (sédation légère ciblée sur un score de sédation, sauf contre-indication) ou par une interruption quotidienne de la perfusion continue des sédatifs.
Réduire l'incidence de la pneumonie associée à la ventilation mécanique	• L'intubation orale est préférable à l'intubation nasale chez les adolescents et les adultes. • Maintenir le patient en position semi-relevée (tête de lit surélevée de 30° à 45°). • Utiliser un système d'aspiration en circuit fermé; vider régulièrement la tubulure et jeter le condensat. • Utiliser un nouveau circuit de ventilation pour chaque patient; changer le circuit s'il est souillé ou endommagé, mais pas systématiquement. • Changer le filtre échangeur de chaleur et d'humidité lorsqu'il ne fonctionne pas convenablement, lorsqu'il est souillé ou tous les 5 à 7 jours.
Réduire l'incidence des septicémies liées au cathéter	• Utiliser une liste de contrôle et faire vérifier la réalisation des étapes en temps réel par un observateur pour une insertion stérile du cathéter, et rappeler quotidiennement qu'il faut retirer le cathéter s'il n'est plus requis.
Réduire l'incidence de la faiblesse musculaire liée aux soins intensifs	• Mobiliser activement le patient dès le début de la maladie, quand cela ne présente pas de risque.
Réduire l'incidence des thromboembolies veineuses	• Pratiquer une prophylaxie pharmacologique (héparine de bas poids moléculaire de préférence ou héparine par voie sous-cutanée deux fois par jour) chez les adultes et les adolescents, en l'absence de contre-indications. En présence de contre-indications, utiliser une prophylaxie mécanique (un dispositif de compression pneumatique intermittente).
Réduire l'incidence de l'ulcère de stress et des saignements gastro-intestinaux	• Instaurer une nutrition entérale précoce (dans les 24 à 48 heures suivant l'admission). • Envisager l'administration d'antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine ou des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients présentant des facteurs de risque de saignements gastro-intestinaux. Les facteurs de risque de saignements gastro-intestinaux incluent une ventilation mécanique d'une durée $\geq$ 48 heures, une coagulopathie, un support rénal extracorporel, une maladie hépatique, la présence de plusieurs comorbidités et un score de défaillance multiviscérale plus élevé.

PROPHYLAXIE

IX. PROPHYLAXIE

1. Mesures préventives

1.1. En population générale

Les mesures préventives sont d'une extrême importance pour empêcher la propagation du virus dans la communauté, protéger les personnes les plus vulnérables et celles encore non infectées, traiter en toute sécurité tous les patients nécessitant une hospitalisation. Ces mesures engagent la responsabilité des pouvoirs publics mais également impliquent la collaboration des citoyens pour une meilleure efficacité. Elles doivent être appliquées pendant la phase de confinement mais surtout la phase de déconfinement. De même, elles doivent être respectées par tous, y compris ceux qui ont été atteints du COVID-19 [240].

Parmi les mesures préventives de santé publique citons les gestes barrières. Ils permettent de limiter la transmission d'un virus à tropisme respiratoire entre deux personnes dans la population [240].

- Geste 1 : Se laver régulièrement les mains à l'eau et au savon ou réaliser une friction avec une solution hydro-alcoolique.
- Geste 2 : Tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir en papier jetable et le jeter dans une poubelle fermée.
- Geste 3 : Maintenir une distanciation physique minimale d'au moins 1 mètre avec les autres.
- Geste 4 : Eviter de se toucher le visage, en particulier le nez, la bouche et les yeux.
- Geste 5 : Porter un masque de protection et le changer fréquemment selon son type.

En cas de symptômes évocateurs du COVID-19 (toux, essoufflements, fièvre, etc.) :

- Geste 6 : Rester à domicile, contacter le médecin si besoin.
- Geste 7 : Eviter les sorties et les contacts directs et indirects.

Pour tenir la maladie à distance, il faut mettre en œuvre les mesures de distanciation physique. Elle doit permettre à toute personne d'être située à une distance d'au moins 1 mètre de toute autre personne. Le HCSP recommande de respecter une distance physique d'au moins 1 mètre entre deux personnes en milieux extérieur et intérieur (par exemple pour faire des courses dans un magasin, en milieu professionnel, etc.) [240]. De même, il est recommandé de ne plus se serrer les mains ou embrasser pour se saluer et d'éviter les accolades.

L'hygiène des mains (HDM) avec utilisation de bonnes méthodes peut effectivement couper la transmission du virus. Elle fait référence au lavage fréquent des mains à l'eau et au savon ou à une friction avec une solution hydro-alcoolique avec un produit contenant au moins 60 % d'alcool. Il est recommandé de réaliser une HDM avant de préparer les repas, de les servir et de manger, après s'être mouché, avoir toussé ou éternué et après toute manipulation d'un masque [241]. Aussi, il est recommandé de se laver les mains avant ou après avoir contacté des personnes extérieures ou des patients, après être allé aux toilettes, après avoir contacté des animaux, manipulé des ordures ou touché des pièces de monnaie, à l'extérieur, au travail et au magasinage [242].

Dans le contexte du confinement et de déconfinement, le Maroc a décrété le port de masque obligatoire avec mise en vente libre de masques à production locale et à prix subventionné. Le port d'un masque de protection est une mesure indispensable à respecter pour le contrôle de la circulation du virus dans la population générale. Par ailleurs, une utilisation et une élimination adéquates sont essentielles pour assurer leur efficacité et éviter une plus forte transmission [243].

A ces mesures de base, vient en complément les mesures environnementales. Il s'agit du nettoyage et désinfection des maisons familiales des malades, des lieux d'hébergements des patients quels qu'ils soient et des lieux publics, y compris les transports en commun, les gares routières et ferroviaires, les lieux de travail, les administrations, les milieux scolaires et universitaires [244]. A cela s'ajoute la gestion des effluents et la maîtrise de l'aération et des systèmes de ventilation/climatisation [240].

1.2. En milieu de soins

Les agents de santé, lors de la prise en charge des patients atteints de COVID-19, présentent un plus grand risque d'infection que la population générale. Ainsi, les bonnes pratiques de lavage des mains et de nettoyage de l'environnement, l'utilisation correcte des équipements de protection individuelle et le port du masque chirurgical obligatoire pour tous les agents de santé et également l'application des mesures environnementales et mécanique, notamment une bonne ventilation, sont des mesures indispensables pour protéger leur bien-être et réduire la propagation de l'épidémie.

L'HDM est obligatoire avant de dispenser des soins et après sortie de la chambre d'isolement du malade. Par ailleurs, le nettoyage et la désinfection des locaux, du matériel et de linge doivent se faire systématiquement selon les précautions standards. L'eau de javel diluée à 10 % est le désinfectant recommandé. Pour entrer dans la chambre du malade et réaliser un soin le port d'une tenue de protection est obligatoire. Il est composé de [245] :

- Surblouse à usage unique.
- Masque de protection de type FFP2.
- Lunettes individuelles de protection.
- Une paire de gants à usage unique avant d'entrer dans la chambre. Une deuxième paire doit être mise par le personnel soignant lors d'actes directs au patient. Cette deuxième paire doit être renouvelée à chaque activité.
- A la sortie de la chambre : la surblouse, puis la deuxième paire de gants sont ôtées.
- A l'extérieur de la chambre : le masque, puis la paire de gants restants sont ôtés.

2. Confinement

La pandémie de COVID-19 a plongé de nombreuses populations dans un confinement dicté par l'état d'urgence sanitaire. En effet, près de la moitié de la planète est confinée pour limiter l'ampleur de la pandémie. De cette manière, le taux de contact quotidien est réduit à un nombre ne permettant pas au virus de diffuser au-delà du foyer familial. C'est la stratégie

appliquée très rapidement par le gouvernement chinois dans les principales villes de la province du Hubei et, plus tardivement, dans plusieurs pays du monde.

Le Maroc ne fait pas exception aux défis que soulève cette pandémie. Ayant rapidement adopté des mesures drastiques pour contrer la propagation de l'épidémie dans le Royaume. Ces mesures ont permis de préparer la population au confinement total déclaré le 20 mars 2020. Ainsi, les citoyens ont été appelés à se conformer à un « isolement sanitaire » dans leurs domiciles. La mobilisation rapide et exceptionnelle de l'État marocain lui a même valu d'être cité en exemple à l'étranger.

2.1. Mesures

Face à la pandémie de COVID-19, la plupart des pays ont adopté des mesures drastiques pour imposer un confinement sanitaire restrictif. Les principales mesures mises en place sont la distanciation physique, le confinement de toute la population et pas uniquement des personnes présentant des signes cliniques. Le Maroc a fait preuve d'une grande anticipation en mettant en œuvre très tôt un ensemble de mesures. Ainsi, depuis le 2 mars 2020, date à laquelle le Maroc a déclaré son premier cas de COVID-19, les prises de décision se sont succédées avec un souci permanent de s'adapter à l'évolution de la situation épidémiologique nationale. Le tableau ci-dessous représente la chronologie des grandes mesures adoptées par le Royaume.

Tableau II : Chronologie des grandes mesures adoptées par le Royaume du Maroc [246]

Dates	Mesures
2 mars 2020	Enregistrement du 1 ^{er} cas
5 mars 2020	• Enregistrement du 2^{ème} cas • Interdiction des rassemblements de plus de 1000 personnes
9 mars 2020	Suspension des vols Maroc-Italie
10 mars 2020	• Enregistrement du 1^{er} décès • Suspension des liaisons maritimes Maroc-Italie
11 mars 2020	Création du comité de veille économique
13 mars 2020	Suspension des cours au niveau des établissements scolaires et universitaires
14 mars 2020	Interdiction de tous les rassemblements publics de plus de 50 personnes
15 mars 2020	• Suspension des vols internationaux • Création du fonds spécial pour la gestion de la pandémie
16 mars 2020	Fermetures des lieux publics (cafés, restaurants, salles de sports, salles de cinéma, mosquées...)
17 mars 2020	Fixation à 50 % de la capacité maximale des moyens de transport publiques
20 mars 2020	Déclaration de l'état d'urgence sanitaire du 20 mars au 20 avril 2020
21 mars 2020	• Interdiction de déplacement entre les villes • Suspension des lignes ferroviaires
22 mars 2020	Suspension de la distribution de la presse papier
24 mars 2020	Publication du bulletin officiel relatif à l'état d'urgence sanitaire
5 avril 2020	Grace royale au profit de 5 654 détenus
7 avril 2020	Instauration du port obligatoire des masques
18 avril 2020	Prolongation de l'état d'urgence sanitaire au 20 mai 2020
23 avril 2020	Interdiction des déplacements nocturnes durant tout le mois de Ramadan de 19H00 à 05H00 sauf pour les personnes exerçant dans les secteurs indispensables et vitaux

Le Maroc a également renforcé ses capacités médicales pour pouvoir accueillir les patients atteints de COVID-19. En plus de la création de nouvelles structures avec des centaines de lits en un temps record, les structures publiques ont été équipées et les autres secteurs privés et semi-publics ont été intégrés dans le plan nationale de riposte. La gratuité des soins a été assurée : des tests de diagnostic jusqu'à l'admission à l'hôpital, voire dans un établissement hôtelier si les patients doivent être placés à l'isolement.

2.2. Objectifs

L'objectif principal est que tous les pays maîtrisent la pandémie en ralentissant la transmission du virus par la diminution du nombre de nouvelles infections. Ainsi, il est important d'augmenter la capacité de dépistage afin de tester toutes les personnes présentant des signes cliniques et leurs contacts. Par ailleurs, le système de santé doit avoir la capacité de traiter au mieux les patients touchés par COVID-19, en maintenant la permanence des soins pour les autres pathologies et en protégeant les travailleurs de première ligne et les populations vulnérables [247].

2.3. Résultats sanitaires

Après plus de 3 mois de confinement, le Maroc a réussi à ralentir la circulation du virus SARS-CoV-2. Il affiche l'un des taux de létalité les plus faibles du monde (moins de 2,6 %), avec 90 % des patients ayant guéri [93]. Ainsi, il a été décidé de commencer la levée progressive du confinement le 11 juin 2020, tout en maintenant les mesures de prévention à savoir le lavage fréquent des mains, le port du masque et la distanciation physique [248].

Un confinement réussi permettra un assouplissement significatif des restrictions sanitaires et une progression vers le déconfinement partiel. Dans ce contexte 4 critères sont définies. En plus d'une réduction soutenue du nombre de cas, la capacité des hôpitaux à traiter en toute sécurité tous les patients nécessitant une hospitalisation et la capacité du pays de tester toutes les personnes présentant des symptômes de COVID-19 et également la capacité d'effectuer une surveillance de tous les cas confirmés et de leurs contacts (figure 29).

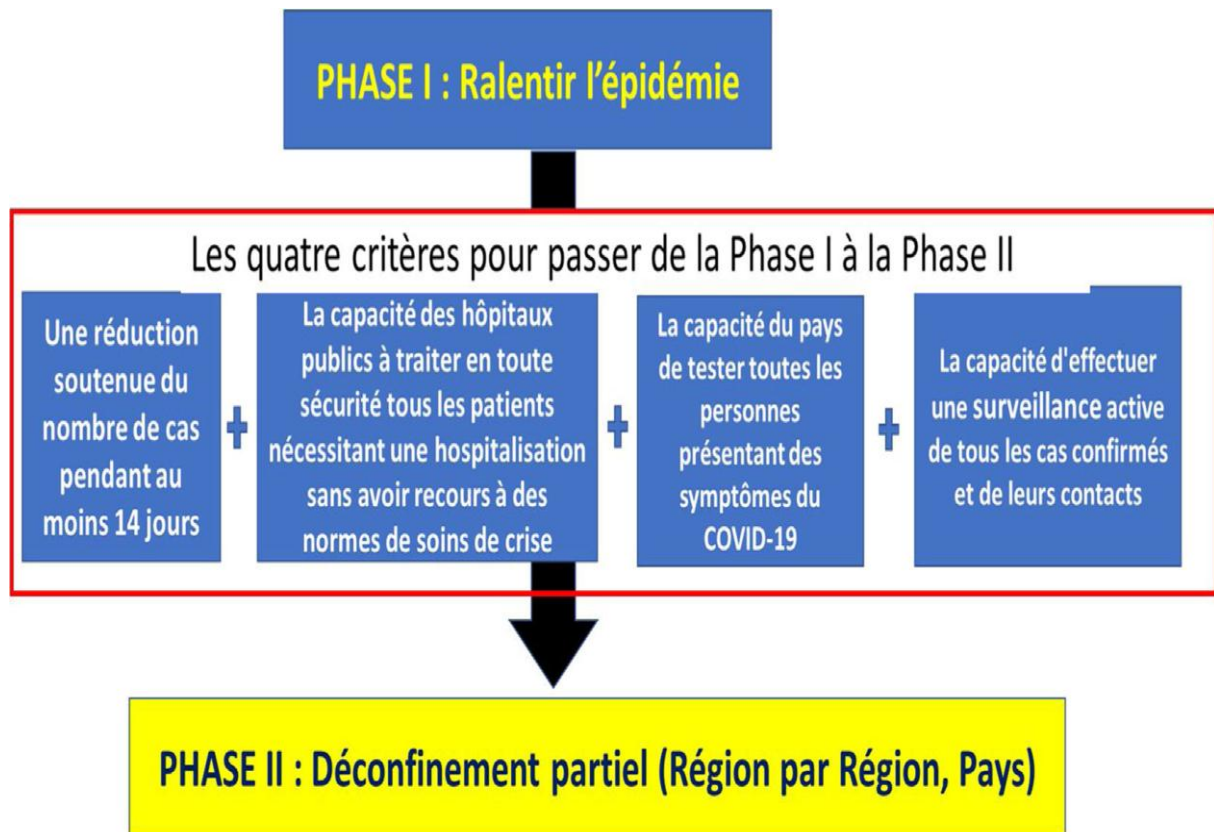


Figure 29 : Les quatre critères établis pour lever progressivement le confinement [249]

3. Déconfinement partiel

3.1. Arguments

Les arguments pour lever le confinement sont nombreux. D'une part, l'évolution maîtrisée de la situation épidémiologique et sanitaire dans le Royaume. D'autre part, le confinement a induit un choc profond sur l'économie marocaine, et a lourdement pénalisé le tissu social. En effet, à l'exception des secteurs prioritaires, la plupart des secteurs sont alors à l'arrêt ou connaissent un fort ralentissement. De plus, le confinement sanitaire a entravé l'accès aux soins de santé particulièrement pour les personnes souffrant de maladies chroniques [250].

3.2. Objectifs

La levée progressive du confinement doit laisser place à des stratégies de contrôle de la transmission du virus plus facilement supportables pour la société, mais assez fortes pour ne pas revenir au confinement total. En assurant un niveau de sécurité sanitaire satisfaisant pour l'ensemble des salariés, le déconfinement partiel va permettre une reprise de l'activité économique de la majorité des entreprises. De même, il permettra aux écoles d'ouvrir leurs portes tout en respectant les mesures de prévention assurant la sécurité des élèves, des enseignants et des membres du personnel à l'école [249].

3.3. Mesures

L'étape cruciale pour le Maroc est de réussir le déconfinement de la population. Dans ce cadre, le pays a continué à respecter les trois éléments clés du plan de riposte face à une épidémie : tester au maximum, assurer le suivi des contacts et traiter précocement. De grands efforts ont été faits en augmentant le nombre de tests et en réalisant les dépistages de masse dans les entreprises et chez les professionnels à plus haut risque. A la date du 20 juin 2021, plus de 6,1 millions de diagnostics sont effectués [251].

Le 11 juin 2020, les autorités marocaines ont entamé la première phase de déconfinement progressif en scindant le pays en deux zones (figure 30). La zone 1 est constituée des régions à faible nombre de cas actifs. Elle a bénéficié d'un large allègement des restrictions sanitaires. Tandis que la zone 2, où subsiste encore un nombre non négligeable de cas actifs, garde toujours des limitations plus contraignantes. Cependant, cette cartographie n'était pas figée, car une province ou préfecture pouvait basculer d'une zone à l'autre selon l'évolution de sa situation épidémiologique [248].

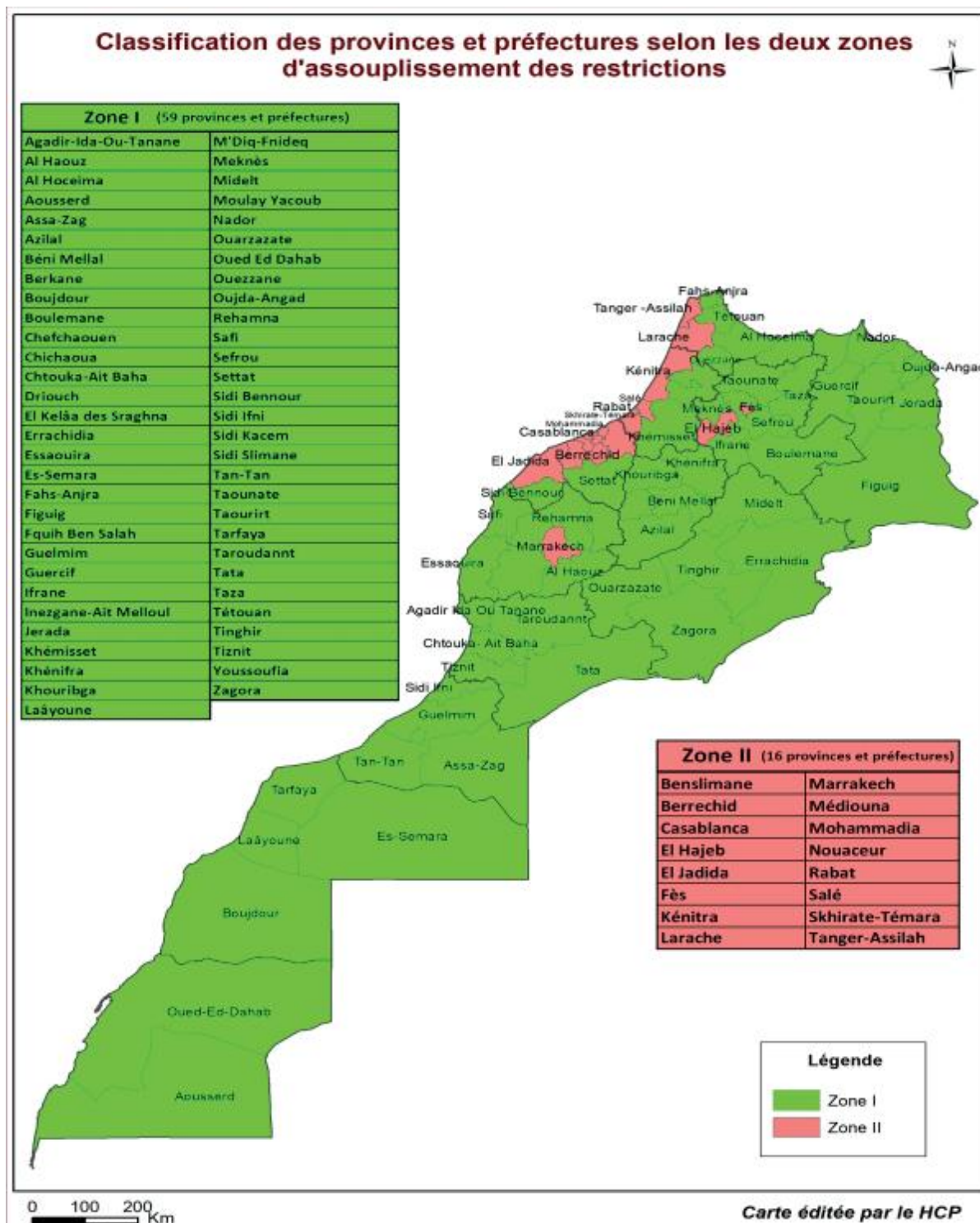


Figure 30 : Classification du 11 juin 2020 des provinces et préfectures selon les 2 zones d'assouplissements des restrictions [252]

Depuis sa déclaration, l'état d'urgence sanitaire sur l'ensemble du territoire national se poursuit dans le Royaume jusqu'au 10 juillet 2021 à 18H00 [253]. L'autorité gouvernementale chargée de l'intérieur peut prendre, à la lumière de la situation épidémiologique, toutes les mesures appropriées à l'échelle nationale. De même, les walis des régions et les gouverneurs des provinces et des préfectures peuvent prendre toutes les mesures exécutives pour maintenir l'ordre public sanitaire au niveau d'une province, d'une préfecture, d'une commune ou plus.

Afin de renforcer les procédures de l'état d'urgence sanitaire et de maintenir les mesures nécessaires pour lutter contre la COVID-19, le Maroc a décidé de prendre des mesures de précaution à partir du 23 décembre 2020 à 21H00 et pour une durée de trois semaines. Depuis et après l'évolution de la situation épidémiologique au niveau mondial suite à l'apparition de variants issus de différentes lignées de SARS-CoV-2, les mesures de précaution annoncées ont été prolongé jusqu'à la fin du mois sacré du Ramadan 2021.

Avec l'apparition de variants préoccupants dans des pays voisins, le Ministère de la Santé a mis en place un consortium national de veille génomique du SARS-CoV-2. Il est composé du laboratoire de référence de la grippe et des virus respiratoires de l'Institut National d'Hygiène, le laboratoire de biotechnologie médicale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et la plateforme génomique fonctionnelle du Centre National de Recherche Scientifique et également l'Institut Pasteur du Maroc. La mission principale de ce consortium est de détecter la présence de nouveaux variants circulant au Maroc et les caractériser par séquençage génomique [254].

4. Vaccination

Depuis la déclaration de l'épidémie à Wuhan, les firmes pharmaceutiques ont entrepris la recherche et le développement d'un vaccin, et autres médicaments, contre le SARS-CoV-2. Les recherches sont accélérées grâce aux connaissances accumulées ces dernières années pour la vaccinologie contre les virus de SARS-CoV et MERS-CoV. Par conséquent, au 18 février 2021, au moins sept vaccins différents avaient été mis à disposition dans les pays [255].

Le Maroc est le premier pays africain à lancer sa campagne nationale de vaccination, le 28 janvier 2021. Cette campagne cible les citoyens âgés de plus de 17 ans, en priorisant les professionnels de santé, les autorités publiques, les forces de sécurité et le personnel de l'éducation nationale, et par la suite, et de façon progressive et par tranche d'âge, au reste de la population. Au 20 juin 2021 à 16H00, 9 375 240 personnes ont eu la première dose du vaccin, alors que 8 118 841 ont reçu leur deuxième dose [256].

Le Maroc a été en mesure, depuis le lancement de sa campagne de vaccination, de fournir tous les moyens logistiques, techniques et organisationnels et d'acquérir des quantités très importantes de deux types de vaccin anti-COVID-19. Il est devenu l'un des modèles à l'échelle internationale en matière de gestion de la vaccination. Notons que, pour atteindre l'immunité collective et par conséquent assurer un retour à la vie normale, il faut vacciner au moins 80 % de la population marocaine qui est de l'ordre de 25 millions de personnes [257].

La campagne nationale de vaccination repose sur deux vaccins, le chinois Sinopharm et le britannique AstraZeneca/Oxford. La posologie recommandée est de deux doses administrées par voie intramusculaire avec un intervalle de 3 semaines pour le vaccin chinois et 4 semaines pour le vaccin britannique. Il est à noter que le vaccin de Sinopharm est un vaccin constitué directement de l'agent infectieux préalablement inactivé. Par contre, le vaccin produit par AstraZeneca/Oxford se base, lui, sur la technologie du virus vectorisé [258], le vecteur est un adénovirus de chimpanzé incapable de se développer dans l'organisme. Par ailleurs, les deux vaccins convenaient aux pays à revenu faible ou intermédiaire en raison de sa facilité de stockage.

La sécurité et l'efficacité des vaccins anti-COVID-19 choisis par le Maroc ont été confirmées à travers des constats positifs et des essais cliniques menés au Maroc et dans d'autres pays. Le vaccin est contre indiqué chez la femme enceinte et allaitante, les personnes ayant eu des antécédents de choc anaphylactique ou d'œdème de Quincke et les personnes ayant présenté une réaction allergique suite à la première dose. Comme pour tout vaccin, des effets indésirables locaux tels une douleur au site d'injection, une éruption cutanée, des céphalées, une fatigue, ont été notifiées chez quelques participants aux essais cliniques au Maroc. Afin de surveiller ces effets post vaccinaux, le Ministère de la Santé a mis en place la

plateforme «Yakadaliqah ». Cette dernière permet aux vaccinés de bénéficier à distance, d'un suivi de leur sécurité vaccinale, en déclarant tout effet indésirable observé après la première et/ou la deuxième dose de vaccin reçu [256].

L'émergence de variants préoccupants implique une attention particulière vis-à-vis de l'efficacité vaccinale. Les résultats préliminaires, d'une étude réalisée en Afrique du Sud, indiquent une réduction marquée de l'efficacité du vaccin britannique AstraZeneca/Oxford dans la forme légère à modérée de COVID-19 due au variant 501Y.V2. De même, une diminution légère de l'efficacité de ce vaccin est également montrée contre le variant VOC 202012/01. Ces données ont besoin d'être démontrés lors des essais cliniques en cours et dans les évaluations qui suivra l'expérimentation. En effet, l'OMS recommande d'utiliser le vaccin britannique AstraZeneca/Oxford même si des virus variants sont présents dans le pays [259].

5. Anticiper le futur

Le 23 mai 2016, la Directrice Générale de l'OMS, dans son discours d'ouverture de la 69^{ème} assemblée mondiale de la santé, a mis en garde : « L'évolution de la manière dont l'humanité occupe la planète offre au monde microbien éminemment instable de nombreuses occasions à exploiter. Il y aura toujours des surprises ». Avant d'ajouter : « Les flambées épidémiques qui se muent en situations d'urgence révèlent toujours des faiblesses particulières dans les pays touchés et mettent en lumière les failles dans notre capacité collective d'intervention » [260]. La pandémie de COVID-19 ne sera pas la dernière situation d'urgence de santé publique que connaîtra le monde [249]. Pour faire face à la prochaine, il appartient de tirer dès maintenant les leçons de cette pandémie, mais également les émergences virales passées.

La pression exercée sur l'environnement naturel, liée aux activités humaines, augmente le risque de maladies infectieuses émergentes chez l'être humain. Plus de 60 % d'entre elles proviennent de l'animal, essentiellement de la faune sauvage. Il est donc indispensable, afin de prévenir la pandémie suivante, d'établir un plan d'action en faveur de l'environnement et de la santé. Ce plan doit réduire notre impact environnemental, de façon à réduire le risque à la source de la santé humaine : la nature [261].

Depuis quelques années, la qualité des régimes alimentaires a baissé à l'échelle internationale. Les conséquences sur la santé sont indiscutables et concernent les maladies dites non-transmissibles comme certains diabètes, les maladies cardiovasculaires et certains cancers [262]. A leur tour, ces maladies peuvent être un facteur de vulnérabilité accrue face à d'autres risques. Dans le contexte de COVID-19, certaines personnes sont parfois plus exposées au risque de développer des complications sévères à la suite d'infection en raison de leur état de santé, notamment les patients connus pour des maladies chroniques [94]. Ainsi, l'OMS a recommandé de passer rapidement à des régimes alimentaires sains, tout en respectant ses lignes directrices dans le domaine de l'alimentation [261].

La lutte contre d'éventuelles épidémies passe aussi par un meilleur financement à long terme de la recherche scientifique. Elle doit être renforcée en termes de coordination et de stratégie. Il consiste à faire travailler ensemble des spécialistes de différents domaines et secteurs et également à mettre en relation de nombreux acteurs à différentes échelles. Ainsi, le développement de partenariats collaboratifs interdisciplinaires et intersectoriels sera un moyen efficace pour mobiliser davantage de ressources et d'expertise afin de s'attaquer aux nouvelles épidémies [263].

CONCLUSION

X. CONCLUSION

Le SARS-CoV-2 est un grand virus enveloppé dont le génome est constitué d'une molécule d'ARN simple brin positif associé à la protéine N. Les deux tiers de l'ARN codent pour 16 protéines non structurales entrant dans le complexe de réplication-transcription. De même, le virus possède quatre protéines structurales principales ainsi que plusieurs protéines accessoires. La protéine structurale S permet l'entrée du virus dans les cellules humaines en interagissant avec l'ACE2. Par ailleurs, la plasticité du génome viral permet son évolution par l'apparition de mutations ayant comme conséquences l'émergence de nouveaux variants préoccupants.

Son origine animale est l'hypothèse privilégiée jusqu'à présent. Le SARS-CoV-2 peut être passé d'une chauve-souris à l'humain par l'entremise d'un hôte intermédiaire. Le pangolin malais a été suspecté d'être cet hôte intermédiaire. En effet, La pression exercée sur l'environnement naturel a augmenté le risque de maladies infectieuses émergentes chez l'être humain. Plus de 60 % d'entre elles proviennent de l'animal, essentiellement de la faune sauvage. Ainsi, il est indispensable d'établir un plan d'action en faveur de l'environnement et de la santé. Il doit réduire notre impact environnemental, de façon à minimiser le risque à la source de la santé humaine : la nature. D'un autre côté, des recherches sont encore nécessaires pour retracer précisément l'histoire de l'émergence de ce nouveau coronavirus.

La transmission interhumaine du virus SARS-CoV-2 a été documentée. Il se transmet principalement par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires émises lors de la toux, des éternuements ou encore lors de la respiration. La transmission peut également se produire à travers de petites particules issues de l'évaporation de gouttelettes ou par aérosolisation de matériel infectieux. La durée moyenne d'incubation est de 3 à 5 jours avec une durée maximale estimée à 14 jours. La connaissance des modes de transmission a constitué un élément clé dans l'établissement des stratégies de prévention et de contrôle de l'infection en milieu de soins et en milieux communautaires.

Lors d'une infection à SARS-CoV-2, une réponse immunitaire est déclenchée par l'hôte et permet à la plupart des patients infectés par le virus d'éliminer celui-ci de leur organisme. Cependant, certains patients semblent déclencher une réponse immunitaire inadaptée qui

pourrait développer une forme sévère de la maladie. Cliniquement, la majorité des personnes atteintes de COVID-19 présentent des formes légères ou sont asymptomatiques. La présentation clinique semble être très polymorphe et multisystémique, dépassant largement le cadre nosologique typiquement respiratoire.

La RT-PCR en temps réel sur prélèvement nasopharyngé est la technique de référence pour le diagnostic de la COVID-19. Aussi, de nombreuses options de tests antigéniques et sérologiques sont présentes. La TDM thoracique sans injection est l'imagerie de référence dans cette maladie. Elle permet de rattraper d'éventuels faux négatifs de la RT-PCR et également de poser des diagnostics différentiels. Des recherches relatives à la prise en charge thérapeutique se sont développées et un grand nombre d'essais cliniques ont été menés. Toutefois, à ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique permettant de guérir l'infection à SARS-CoV-2. Le traitement est purement symptomatique, et adapté selon les signes cliniques présentés.

L'émergence de variants préoccupants exige une attention particulière vis-à-vis de l'efficacité vaccinale, mais également elle implique l'urgence d'un déploiement rapide et équitable des vaccins. Il est inacceptable que les adultes jeunes et en meilleure santé des pays riches soient vaccinés avant les professionnels de la santé et les personnes âgées des pays pauvres. Cela ne va que prolonger la pandémie et les mesures de précaution pour la contenir ainsi que les souffrances sociales et économiques. Nous espérons que le mécanisme COVAX va garantir un accès juste et équitable à des vaccins sûrs et efficaces pour tous les pays du monde.

RÉSUMÉS

Résumé

Titre : SARS-CoV-2 et COVID-19 : actualités d'une pandémie sans précédent

Auteur : M'hammed HABBARI

Mots clés : SARS-CoV-2, COVID-19, Pandémie

Le SARS-CoV-2, responsable de la pandémie de COVID-19, est le 7^{ème} coronavirus humain identifié. Il a infecté plus de 183 millions d'individus à travers le monde, tué presque 4 millions de personnes et affecté notre quotidien de manière inédite. Le virus continue de se propager dans le monde depuis son apparition en décembre 2019 à Wuhan. Il s'agit d'un virus enveloppé à ARN simple brin positif. Son origine animale est l'hypothèse privilégiée jusqu'à présent.

La principale voie de transmission est interhumaine, par contact direct ou indirect ou par voie aérienne à travers l'inhalation de gouttelettes respiratoires d'une personne infectée. Le mécanisme physiopathologique de l'infection à SARS-CoV-2 est complexe et n'est pas encore entièrement décrit. Le virus est capable de se lier via sa protéine S à l'ACE2, exprimée dans différents types cellulaires principalement par les cellules épithéliales alvéolaires type II.

La durée d'incubation est de 3 à 5 jours avec une durée maximale estimée à 14 jours. La majorité des patients présentent des formes légères ou sont asymptomatiques. Pourtant, certains sont plus exposés au risque de développer des complications sévères en raison de leur âge et de leur état de santé. La présentation clinique semble être très polymorphe et multisystémique, dépassant largement le cadre nosologique typiquement respiratoire.

La RT-PCR en temps réel sur prélèvement nasopharyngé est la technique de référence pour le diagnostic de la COVID-19. Le traitement est purement symptomatique, et adapté selon les signes cliniques présentés. Face à la pandémie de nombreux pays, y compris le Maroc, ont débuté leur campagne de vaccination contre le SARS-CoV-2. Cependant, l'émergence de variants préoccupants implique une attention particulière vis-à-vis de l'efficacité vaccinale.

Summary

Title: SARS-CoV-2 and COVID-19: news of an unprecedented pandemic

Author: M'hammed HABBARI

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Pandemic

SARS-CoV-2, which is responsible for the COVID-19 pandemic, is the 7th identified human coronavirus. It has infected more than 183 million people around the world, killed almost 4 million people and affected our daily lives in an unusual way. The virus has continued to spread around the world since it appeared in Wuhan, in December 2019. It is an enveloped, positive sense, single-stranded RNA virus. Its animal origin has been the preferred hypothesis so far.

The main mode of transmission is interhuman, through direct or indirect contact or by air through inhalation of respiratory droplets of an infected person. The pathophysiological mechanism of SARS-CoV-2 infection is complex and is not yet fully explained. The virus is able to bind via its S protein to ACE2, expressed in different cell types mainly by alveolar epithelial cells type II.

The incubation period is 3 to 5 days with 14 days as a maximum estimated range. The majority of patients have mild or asymptomatic forms. However, some people are more at risk of developing severe complications due to their age and health. The clinical presentation seems to be very polymorphic and multi-systemic, far beyond the typically respiratory nosological framework.

The rRT-PCR on nasopharyngeal sampling is the reference technique for the diagnosis of COVID-19. The treatment is purely symptomatic and adapted to clinical signs. In response to the pandemic many countries, including Morocco, have started their vaccination campaign against SARS-CoV-2. However, the emergence of variants of concern implies special attention to vaccine effectiveness.

ملخص

العنوان: فيروس كورونا- سارس-2 وكوفيد-19: مستجذات جائحة لا مثيل لها

من طرف: امحمد حباري

الكلمات الأساسية: فيروس كورونا- سارس-2، كوفيد-19، جائحة

يعتبر فيروس كورونا- سارس-2، المسبب لجائحة كوفيد-19، سابع فيروس كورونا بشري. أصاب هذا الفيروس أكثر من 183 مليون شخص عبر العالم وحصد حياة قرابة 4 ملايين مصاب كما أحدث اضطرابا في الحياة اليومية بشكل غير مسبوق. يشار إلى أن الفيروس ظهر نهاية دجنبر 2019 بوهان الصينية ولازال يواصل انتشاره بالعالم إلى اليوم. يذكر أيضا أنه عبارة عن فيروس مغلف ذو حمض نووي ريبوي مفرد الخيط، إيجابي الاتجاه. كما يرجح أن يكون الفيروس له أصل حيواني المنشأ.

تنتقل العدوى أساسا من شخص مصاب لآخر عن طريق القطرات التنفسية التي يخلفها المريض بالمخالطة المباشرة أو غير المباشرة أو بواسطة الهواء. من جهة أخرى، تعتبر الفيزيولوجيا المرضية للعدوى بفيروس كورونا-سارس-2 معقدة ولم تُكتشف بعد بشكل كامل. معلوم أن الفيروس قادر على الارتباط بغشاء الخلية المضيفة بواسطة البروتين S وأنزيم تحويل الأنجيوتنسين 2. يوجد هذا الأخير بأنواع مختلفة من الخلايا البشرية، خاصة الخلايا الظهارية السنخية من النوع الثاني.

تمتد فترة الحضانة من 3 إلى 5 أيام وقد تصل إلى 14 يوما كحد أقصى. يصاب معظم مرضى كوفيد-19 بأعراض خفيفة كالسعال، الحمى، الإجهاد وأحيانا بدون أعراض. في حين، يتطور المرض بشكل خطير بالنسبة لبعض المرضى نظرا لحالتهم الصحية المتدهورة أو لتقدمهم في السن. تجدر الإشارة إلى أن أعراض الإصابة بالعدوى متنوعة ولا تخص الجهاز التنفسي وحده، بل يمكن أن تظهر على أعضاء أو أجهزة أخرى من جسم المريض.

تعد تقنية تفاعل البوليميراز المتسلسل للنسخ العكسي في الوقت الحقيقي، لعينة أنفية بلعومية، الاختبار المرجعي لتشخيص كوفيد-19. من جهة أخرى، لا يوجد علاج فعال للمرض، إلا أن العديد من أعراضه يمكن علاجها. ولمواجهة الجائحة بدأت العديد من الدول، من بينها المغرب، حملتها الوطنية للتلقيح ضدّ فيروس كورونا-سارس-2. يبيد أن ظهور السلالات المتحورة للفيروس يقتضي اعتماد لقاح فعال ضدّ هذه السلالات.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):470-473
- [2] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273
- [3] Organisation Mondiale de la Santé. Appellation de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et du virus qui la cause. Genève : OMS, 2020
- [4] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720
- [5] Su S, Li X, Hao H, Wang XY, Zhang MM, Geng H, et al. Advances in research on SARS-CoV-2. *Journal of Xi'an Jiaotong University*. 2020;41:479-482 and 496
- [6] Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev*. 2020 Apr;34(2):75-80
- [7] Organisation Mondiale de la Santé. COVID-19 : Chronologie de l'action de l'OMS. Genève : OMS, 2020
- [8] Ministère de la Santé du Maroc. Bulletin de l'Urgence de Santé Publique liée au COVID-19 CNOUSP, le 4 mars 2020 [En ligne]. Disponible sur http://www.covidmaroc.ma/Pages/Professionnel_Sante_AR.aspx. Consulté le 30 avril 2020
- [9] Organisation Mondiale de la Santé. Situation épidémiologique COVID-19, 2 mars 2020. Genève : OMS, 2020
- [10] Worldometer. COVID-19 Coronavirus Pandemic [En ligne]. Disponible sur https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1?. Consulté le 20 juin 2021
- [11] Ministère de la Santé du Maroc. Le Portail Officiel du Coronavirus au Maroc [En ligne]. Disponible sur <http://www.covidmaroc.ma/pages/Accueil.aspx>. Consulté le 20 juin 2021

- [12] Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J*. 1965 Jun 5;1(5448):1467-1470
- [13] Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966 Jan;121(1):190-3
- [14] Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DA. Effects of a “new” human respiratory virus in volunteers. *Br Med J*. 1967;3:767-769
- [15] McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1967 Apr;57(4):933-940
- [16] McIntosh K, Kapikian AZ, Hardison KA, Hartley JW, Chanock RM. Antigenic relationships among the coronaviruses of man and between human and animal coronaviruses. *J Immunol*. 1969 May;102(5):1109-1118
- [17] Organisation Mondiale de la Santé. Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS): 100^e jour de la flambée. Genève : OMS, 2003
- [18] Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med*. 2004 Dec;10(12 Suppl):S88-97
- [19] van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004 Apr;10(4):368-373
- [20] Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005 Jan;79(2):884-895
- [21] World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): summary of current situation, literature update and risk assessment. Genève: WHO, 2015
- [22] Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N, et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. *East Mediterr Health J*. 2013;19(1 Suppl):S12-8

- [23] Organisation Mondiale de la Santé. Bulletins d'information sur les flambées épidémiques, 14 avril 2021. Genève : OMS, 2021
- [24] Omrani AS, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): animal to human interaction. *Pathog Glob Health*. 2015;109(8):354-362
- [25] Pringle CR. Virus taxonomy 1996 - a bulletin from the Xth International Congress of Virology in Jerusalem. *Arch Virol*. 1996;141(11):2251-2256
- [26] de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host Factors in Coronavirus Replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42
- [27] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 [Consulté le 11 décembre 2020]. Disponible sur <https://doi.org/10.1101/2020.01.22.914952>
- [28] Gorbalenya A, Baker S, Baric R, de Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, et al. The species Severe acute respiratory syndrome related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiol*. 2020;5(5):536-544
- [29] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574
- [30] Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23
- [31] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):181-192
- [32] Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020 May;10(5):766-788

- [33] National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Clinical Trial of Therapeutics for Severely Ill Hospitalized COVID-19 Patients Begins [En ligne]. Disponible sur <https://www.niaid.nih.gov/news-events/clinical-trial-therapeutics-severely-ill-hospitalizedcovid-19-patients-begins>. Consulté le 3 mai 2021
- [34] Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020 Jan 24;12(2):135
- [35] He Y, Zhou Y, Liu S, Kou Z, Li W, Farzan M, et al. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: implication for developing subunit vaccine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Nov 12;324(2):773-781
- [36] Lefevre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2 [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. *Actual Pharm*. 2020 Oct;59(599):18-23
- [37] Narayanan K, Ramirez SI, Lokugamage KG, Makino S. Coronavirus nonstructural protein 1: Common and distinct functions in the regulation of host and viral gene expression. *Virus Res*. 2015 Apr 16;202:89-100
- [38] Lei J, Kusov Y, Hilgenfeld R. Nsp3 of coronaviruses: Structures and functions of a large multi-domain protein. *Antiviral Res*. 2018 Jan;149:58-74
- [39] Angelini MM, Akhlaghpour M, Neuman BW, Buchmeier MJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double membrane vesicles. *mBio*. 2013 Aug 13;4(4):e00524-13
- [40] Graham RL, Sims AC, Brockway SM, Baric RS, Denison MR. The nsp2 replicase proteins of murine hepatitis virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus are dispensable for viral replication. *J Virol*. 2005 Nov;79(21):13399-411
- [41] Kirchdoerfer RN, Ward AB. Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors. *Nat Commun*. 2019 May 28;10(1):2342

- [42] Fang SG, Shen H, Wang J, Tay FPL, Liu DX. Proteolytic processing of polyproteins 1a and 1ab between non-structural proteins 10 and 11/ 12 of coronavirus infectious bronchitis virus is dispensable for viral replication in cultured cells. *Virology*. 2008;379(2):175-180
- [43] Smith EC, Blanc H, Surdel MC, Vignuzzi M, Denison MR. Coronaviruses lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: evidence for proofreading and potential therapeutics. *PLoS Pathog*. 2013 Aug;9(8):e1003565
- [44] Bhardwaj K, Sun J, Holzenburg A, Guarino LA, Kao CC. RNA recognition and cleavage by the SARS coronavirus endoribonuclease. *J Mol Biol*. 2006;361(2):243-256
- [45] Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res*. 2011;81:85-164
- [46] Subissi L, Decroly É, Bouvet M, Gluais L, Canard B, Imbert I. Les enzymes de la réplication/transcription chez les coronavirus. *Virologie*. 2012 Aug 1;16(4):199-209
- [47] Al-Qahtani AA. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Emergence, history, basic and clinical aspects. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(10):2531-2538
- [48] Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Jan 28;9(1):221-236
- [49] Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain JG, Chou CF, Ruvoën-Clouet N, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*. 2008 Dec;18(12):1085-1093
- [50] Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J Dig Dis*. 2020 Mar;21(3):125-126

- [51] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263
- [52] Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020 Jun;76:14-20
- [53] Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020 Mar 20;9(3):231
- [54] Sawicki SG, Sawicki DL. Coronavirus transcription: a perspective. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2005;287:31-55
- [55] Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020 Mar 16;24:91-98
- [56] Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol*. 2008 Nov;82(22):11318-11330
- [57] BELOUZARD S. Mécanismes d'entrée des coronavirus. *Virologie*. 2010;14:285-299
- [58] Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends Microbiol*. 2017 Jan;25(1):35-48
- [59] Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med*. 2020 May;26(5):483-495
- [60] Stavrinos J, Guttman DS. Mosaic evolution of the severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2004 Jan;78(1):76-82

- [61] Graham RL, Baric RS. Recombination, Reservoirs, and the Modular Spike: Mechanisms of Coronavirus Cross-Species Transmission. *J Virol.* 2010;84:3134-3146
- [62] Zhang L, Shen FM, Chen F, Lin Z. Origin and Evolution of the 2019 Novel Coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):882-883
- [63] Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* 2020 Mar 3:nwaa036
- [64] Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):577-583
- [65] Nextstrain. Nextstrain SARS-CoV-2 resources [En ligne]. Disponible sur <https://nextstrain.org/sars-cov-2>. Consulté le 21 mars 2021
- [66] Tang JW, Toovey OTR, Harvey KN, Hui DDS. Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK. *J Infect.* 2021 Apr;82(4):e8-e10
- [67] Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020 Mar;104(3):246-251
- [68] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Apr 16;382(16):1564-1567
- [69] Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen Hui-Ling, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe.* 2020 May;1(1):e10
- [70] Fletcher & Baylis, Science Source. Qui sera le prochain hôte animal du coronavirus [En ligne]. Disponible sur <https://www.nationalgeographic.fr/sciences/2020/04/qui-sera-le-prochain-hote-animal-du-coronavirus>. Consulté le 07 juin 2020
- [71] Korsia-Meffre S. La clé parfaite du pangolin, un voyage aux origines du SARS-

- CoV-2 [En ligne]. Disponible sur https://www.vidal.fr/actualites/24643/la_cle_parfaite_du_pangol_in_un_voyage_aux_origines_du_sars_cov_2/. Consulté le 07 juin 2020
- [72] Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020 Jul;583(7815):282-285
 - [73] Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):450-452
 - [74] Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020 Apr;10(2):102-108
 - [75] Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523
 - [76] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207
 - [77] Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1837-1838
 - [78] World Health Organization. Pandemic and Epidemic Diseases, Infection Prevention and Control of Epidemic- and Pandemic-Prone Acute Respiratory Infections in Health Care: WHO Guidelines. Genève: WHO, 2014
 - [79] Riley RL. What nobody needs to know about airborne infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):7-8
 - [80] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif au risque résiduel de transmission du SARS-CoV-2 sous forme d'aérosol, en milieu de soin, dans les autres environnements intérieurs, ainsi que dans l'environnement extérieur. Paris : HCSP, 2020

- [81] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):970-971
- [82] Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill*. 2020 Mar;25(10):2000180
- [83] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-936
- [84] Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1502-1503
- [85] Abbott S, Hellewell J, Munday J, et al. The transmissibility of novel Coronavirus in the early stages of the 2019-20 outbreak in Wuhan: Exploring initial point-source exposure sizes and durations using scenario analysis [version 1; peer review: awaiting peer review]. *Wellcome Open Res*. 2020;5:17
- [86] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Avis du 09 mars 2020 complété de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Paris : ANSES, 2020
- [87] European Food Safety Authority. Coronavirus : aucune preuve que les aliments constituent une source ou une voie de transmission. Parme : EFSA, 2020
- [88] World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Genève: WHO, 2020
- [89] Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020 Mar 13;27(2):taaa021

- [90] Haut-Commissariat au Plan. Pandémie covid-19 dans le contexte national : Situation et scénarios. Rabat : HCP, 2020
- [91] China CDC_Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020 Feb 10;41(2):145-151
- [92] Organisation Mondiale de la Santé. Allocution liminaire du Directeur général de l’OMS lors du point presse sur la COVID-19 - 3 mars 2020 .Genève : OMS, 2020
- [93] Banque Mondiale. Maroc: Intensifier les soutiens face à la pandémie de COVID-19 [En ligne]. Disponible sur <https://www.banquemondiale.org/fr/news/feature/2020/06/16/morocco-stepping-up-to-the-covid-19-pandemic-outbreak>. Consulté le 17 juin 2020
- [94] Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. N Engl J Med. 2020;382(25):2475-2477
- [95] Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J. 2020 May 14;55(5):2000547
- [96] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. Obesity. 2020 Jul;28(7):1195-1199
- [97] El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait Brik A, Ammour O, El Hangouch J, et al. Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire, données disponibles au 1er avril 2020. Ann Cardiol Angeiol. 2020 May;69(3):107-114
- [98] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242

- [99] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581
- [100] Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2058-2066
- [101] Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 17;69(15):458-464
- [102] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506
- [103] Jain V, Yuan JM. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2020 May 25:1-14
- [104] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062
- [105] Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Jan 3;30(1):84-91
- [106] Bouhanick B, Cracowski JL, Faillie JL; French Society of Pharmacology, Therapeutics (SFPT). Diabetes and COVID-19. *Therapie*. 2020 Jul-Aug;75(4):327-333
- [107] Organisation Mondiale de la Santé. COVID-19 et MNT. Genève : OMS, 2020

- [108] de Lusignan S, Dorward J, Correa A, Jones N, Akinyemi O, Amirthalingam G, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Sep;20(9):1034-1042
- [109] Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):896-897
- [110] Haut-Commissariat au Plan. Approche géo-démographique des risques d'exposition au Covid-19. Rabat : HCP, 2020
- [111] World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update - 15 June 2021. Genève : WHO, 2021
- [112] Ministère de la Santé du Maroc. Actualités de la veille génomique au Maroc, le consortium national rapporte, communiqué du 5 avril 2021 [En ligne]. Disponible sur <https://www.sante.gov.ma/Pages/communiqu%C3%A9s.aspx?communiqu%C3%A9ID=381>. Consulté le 6 avril 2021
- [113] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Sep 1;202(5):756-759
- [114] Lepoutre-Lussey C, Gimenez-Roqueplo AP, Leviel F, Plouin PF. Physiologie et méthodes d'exploration du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Endocrinologie-Nutrition*, 10-014-B-20, 2008, 10 p
- [115] Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. Le système rénine-angiotensine-aldostérone [En ligne]. Disponible sur <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/nep/documents/nep-systeme-renine-angiotensine-aldosterone.pdf>. Consulté le 18 juillet 2020
- [116] Choi HS, Kim IJ, Kim CS, Ma SK, Scholey JW, Kim SW, et al. Angiotensin-[1-7] attenuates kidney injury in experimental Alport syndrome. *Sci Rep.* 2020 Mar 6;10(1):4225

- [117] Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002 Dec 4;532(1-2):107-10
- [118] Société Européenne d'Hypertension. Déclaration de la Société européenne d'hypertension sur l'hypertension, concernant les bloqueurs du système Rénine Angiotensine et la maladie COVID-19 causée par le coronavirus SARS-CoV-2. ESH, 2020
- [119] Société Française d'Hypertension Artérielle. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19- HTA- suivi des patients. Paris : SFHTA, 2020
- [120] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):420-422
- [121] Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul;8(7):681-686
- [122] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):475-481
- [123] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97:829-38
- [124] Nasr SH, Kopp JB. COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity. *Kidney Int Rep.* 2020 Jun;5(6):759-761
- [125] Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease. *Rev Med Interne.* 2020 Jun;41(6):375-389
- [126] Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020 May;115(5):766-773

- [127] Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J*. 2020 May 5;133(9):1039-1043
- [128] Kim S, Rigatto K, Gazzana MB, Knorst MM, Richards EM, Pepine CJ, et al. Altered Gut Microbiome Profile in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2020 Apr;75(4):1063-1071
- [129] Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 May 19;141(20):1648-1655
- [130] Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 infection and circulating ACE2 levels: protective role in women and children. *Front Pediatr*. 2020 Apr 23;8:206
- [131] Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S53-72
- [132] Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJ, van der Meulen J, Koerten HK, et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol*. 2006 Jun;80(12):5927-5940
- [133] Canton J, Fehr AR, Fernandez-Delgado R, Gutierrez-Alvarez FJ, Sanchez-Aparicio MT, García-Sastre A, et al. MERS-CoV 4b protein interferes with the NF- κ B-dependent innate immune response during infection. *PLoS Pathog*. 2018 Jan 25;14(1):e1006838
- [134] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069
- [135] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513

- [136] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529-539
- [137] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020 Aug 7;369(6504):718-724
- [138] Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF-alpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway. *Virus Res.* 2007 Sep;128(1-2):1-8
- [139] Son YH, Jeong YT, Lee KA, Choi KH, Kim SM, Rhim BY, et al. Roles of MAPK and NF-kappaB in interleukin-6 induction by lipopolysaccharide in vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008 Jan;51(1):71-7
- [140] Scheller J, Rose-John S. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol.* 2006 Dec;195(4):173-183
- [141] National Health Commission of the People's Republic of China. The Diagnosis and Treatment Plan for 2019-nCoV (The Seventh Trial Edition). Beijing: NHCPRC, 2020
- [142] Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020 May 9;395(10235):1517-1520
- [143] Chen Y, Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, et al. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. *medRxiv [Preprint].* 2020 [Consulté le 10 aout 2020]. Disponible sur <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>
- [144] Okba NMA, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul;26(7):1478-1488

- [145] Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jun;26(6):845-848
- [146] Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2027-2034
- [147] Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):778-785
- [148] Haute Autorité de Santé. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le Sars-CoV-2, 16 avril 2020. Paris : HAS, 2020
- [149] Luo F, Liao FL, Wang H, Tang HB, Yang ZQ, Hou W. Evaluation of Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV Infection in Rhesus Macaques Immunized with an Inactivated SARS-CoV Vaccine. *Virol Sin.* 2018 Apr;33(2):201-204
- [150] Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol.* 2020 Jun;215:108448
- [151] Wu LP, Wang NC, Chang YH, Tian XY, Na DY, Zhang LY, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2007 Oct;13(10):1562-1564
- [152] Okba NM, Raj VS, Haagmans BL. Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccines: current status and novel approaches. *Curr Opin Virol.* 2017 Apr;23:49-58
- [153] Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020 Feb 24;6:11
- [154] Blackwell JM, Jamieson SE, Burgner D. HLA and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:370-385

- [155] Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Virol*. 2020 Jun 16;94(13):e00510-20
- [156] Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 4:ciaa1150
- [157] Ministère de la Santé du Maroc. Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19). Rabat : Ministère de la Santé, 2020
- [158] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577-582
- [159] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-943
- [160] Tay HS, Harwood R. Atypical presentation of COVID-19 in a frail older person. *Age Ageing*. 2020 Jul 1;49(4):523-524
- [161] Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1663-1665
- [162] Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372-2374
- [163] Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020 Nov;59(2):329-336

- [164] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846-848
- [165] Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020 Sep 1;21(9):949-958
- [166] Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612-1614
- [167] Polat V, Bostancı Gİ. Sudden death due to acute pulmonary embolism in a young woman with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jul;50(1):239-241
- [168] Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1421-1424
- [169] Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalized patients with COVID-19. *Heart.* 2020 Sep;106(17):1324-1331
- [170] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690
- [171] Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020 Oct;7(10):875-882
- [172] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251-2261

- [173] Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):383-384
- [174] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):767-783
- [175] Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020 May 1;138(5):575-578
- [176] Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R Jr. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020 May 23;395(10237):1610
- [177] Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interest of telemedicine during the pandemic context. *J Fr Ophtalmol.* 2020 May;43(5):389-391
- [178] Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jun;31(6):1157-1165
- [179] Erpicum P, Grosch S, Bouquegneau A, Huart J, Résimont G, Bovy C, et al. Atteintes rénales de la COVID-19. *Rev Med Liege.* 2020;75(1 Suppl):S109-114
- [180] Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, et al. Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. *Clin Exp Dermatol.* 2020 Oct;45(7):872-875
- [181] de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu MA, et al. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Aug;83(2):667-670

- [182] Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May;34(5):e212-e213
- [183] Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Jun;52(6):427-429
- [184] US Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 in Children-United States, February 12-April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* [En ligne]. 2020 [Consulté le 15 juin 2020];69(14):422-426. Disponible sur <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>
- [185] Liu W, Zhang Q, Chen J, Xiang R, Song H, Shu S, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 2;382(14):1370-1371
- [186] Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334-346
- [187] Bajolle F. Syndrome inflammatoire avec atteinte multisystémique post-infection par le SARS-CoV-2 chez l'enfant : quand l'envisager et comment le prendre en charge ? *Perfectionnement en Pédiatrie*. 2021 Mar;4(1):10-6
- [188] Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):809-815
- [189] Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, Bretelle F, Azria E, Blanc J, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Sep;49(7):101826
- [190] Organisation Mondiale de la Santé. Tests diagnostiques pour le dépistage du SARS-CoV-2, Orientations provisoires du 11 septembre 2020. Genève : OMS, 2020

- [191] Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020 May 12;323(18):1843-1844
- [192] Société Française de Microbiologie. Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19, Version 4. Paris : SFM, 2020
- [193] Weiss A, Jellingsø M, Sommer MOA. Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. EBioMedicine. 2020 Aug;58:102916
- [194] Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020 Aug;296(2):E32-E40
- [195] Académie Nationale de Médecine. COVID-19 : à quels tests se fier en 2021 ? Communiqué de l'Académie nationale de médecine, 11 février 2021. Paris : ANM, 2021
- [196] Hantz S. Diagnostic biologique de l'infection à SARS-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats. Rev Francoph Lab. 2020 Nov;2020(526):48-56
- [197] Haute Autorité de Santé. Revue rapide sur les tests RT-PCR SARS-CoV-2 sur prélèvement salivaire, validé le 18 septembre 2020. Paris : HAS, 2020
- [198] Haute Autorité de Santé. Avis n° 2020.0081/AC/SEAP du 27 novembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale, de l'acte de détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique RT-LAMP intégrée sur prélèvement salivaire. Paris : HAS, 2020
- [199] World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. Genève: WHO, 2020
- [200] Haute Autorité de Santé. Fiche pédagogique, COVID-19 : Prérequis sur les tests, 18 mai 2020. Paris : HAS, 2020

- [201] Haute Autorité de Santé. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19, 1^{er} mai 2020. Paris : HAS, 2020
- [202] Herpe G, Lederlin M, Naudin M, Ohana M, Chaumoitre K, Gregory J, et al. Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia Diagnosis in France. *Radiology*. 2021 Feb;298(2):E81-E87
- [203] Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespín N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *Journal D'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle*. 2020 Sep;3(4):249-258
- [204] Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé. Guide parcours du patient suspect ou atteint par le Covid-19. Tunisie : INEAS, 2020
- [205] Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020 Jun;55(6):327-331
- [206] Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434
- [207] Canadian Society of Thoracic Radiology, Canadian Association of Radiologists. Déclaration de consensus de la CSTR et de la CAR au sujet de l'imagerie thoracique dans les cas suspectés ou confirmés de COVID-19, 22 avril 2020. CSTR, CAR ; 2020
- [208] Société Française de Radiologie. COVID-19: Mise au point sur la place de l'échographie thoracique. Paris : SFR, 2020
- [209] Organisation Mondiale de la Santé. Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations provisoires, 27 mai 2020. Genève : OMS, 2020
- [210] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves. Paris : ANSM, 2020

- [211] Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2459-2468
- [212] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'usage des anti-infectieux dans la COVID-19. Paris : HCSP, 2020
- [213] World Health Organization. Pediatric emergency triage, assessment and treatment. Genève: WHO, 2016
- [214] Haute Autorité de Santé. Veille sur les médicaments de la COVID-19, validé le 23 novembre 2020. Paris : HAS, 2020
- [215] Food and Drug Administration. FDA Approves First Treatment for COVID-19. Maryland: FDA, 2020
- [216] Rochwerg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L, Lytvyn L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020 Sep 4;370:m3379
- [217] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):732-739
- [218] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le COVID-19, 25 novembre 2020. Paris : HCSP, 2020
- [219] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-1799
- [220] Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med (N Y)*. 2020 Dec 18;1(1):105-113.e4

- [221] Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1094-1099
- [222] Société Française de Médecine Vasculaire. Propositions de la Société Française de Médecine Vasculaire pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec COVID 19 non hospitalisés. Paris : SFMV, 2020
- [223] Vanassche T, Orlando C, Vandebosch K, Gadisseur A, Hermans C, Jochmans K, et al. Belgian clinical guidance on anticoagulation management in hospitalised and ambulatory patients with COVID-19. *Acta Clin Belg.* 2020 Oct 3:1-6
- [224] World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19, Living guidance 2 September 2020. Genève: WHO, 2020
- [225] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés, 19 octobre 2020. Paris : HCSP, 2020
- [226] Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 May 19;117(20):10970-10975
- [227] Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Jul;2(7):e393-e400
- [228] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Suspension des inclusions en France dans les essais clinique évaluant l'anakinra dans la prise en charge de la COVID-19 (actualisé le 28/12/2020). Paris : ANSM, 2020
- [229] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. L'ANSM encadre le recours possible à l'utilisation de plasma de personnes convalescentes pour des patients ne pouvant être inclus dans les essais cliniques. Paris : ANSM, 2020

- [230] Food and Drug Administration. FDA Issues Emergency Use Authorization for Convalescent Plasma as Potential Promising COVID-19 Treatment, Another Achievement in Administration's Fight Against Pandemic. Maryland: FDA, 2020
- [231] Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 4;324(5):460-470
- [232] Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020 Oct 22;371:m3939
- [233] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-377
- [234] Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Feb;7(2):163-172
- [235] Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):3
- [236] Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020 Nov;8(11):1121-1131
- [237] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020 Feb;21(2):e52-e106

- [238] Schmidt GA, Girard TD, Kress JP, Morris PE, Ouellette DR, Alhazzani W, et al. Official Executive Summary of an American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jan 1;195(1):115-119
- [239] Agence de la Santé Publique du Canada. Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID-19. Lignes directrices provisoires, 2 avril 2020. Ottawa : ASPC, 2020
- [240] Haut Conseil de la Santé Publique. Préconisations du Haut Conseil de la santé publique relatives à l'adaptation des mesures barrières et de distanciation sociale à mettre en œuvre en population générale, hors champs sanitaire et médico-social, pour la maîtrise de la diffusion du SARS-CoV-2. Paris : HCSP, 2020
- [241] Société Française d'Hygiène Hospitalière. Hygiène des mains et soins : du choix du produit à son utilisation et à sa promotion, Mars 2018. SF2H, 2018
- [242] Chinese Center for Disease Control and Prevention. Partie de prévention et de protection. Beijing : China CDC, 2020
- [243] Organisation Mondiale de la Santé. Conseils sur le port du masque dans le cadre de la COVID-19, Orientations provisoires du 5 juin 2020. Genève : OMS, 2020
- [244] Ministère de la Santé du Maroc. COVID-19 : Mesures de prévention [En ligne]. Disponible sur <http://www.covidmaroc.ma/Pages/Procedurfr.aspx>. Consulté le 2 mars 2021
- [245] Ministère de la Santé du Maroc. Plan national de veille et de riposte à l'infection par le Coronavirus 2019-nCoV, version du 27 janvier 2020. Rabat : Ministère de la Santé, 2020
- [246] Youbi M. Coronavirus : voici le plan de déconfinement préconisé par Mohammed Youbi [En ligne]. Disponible sur <https://www.challenge.ma/coronavirus-voici-le-plan-de-deconfinement-139763/>. Consulté le 13 juin 2020

- [247] Organisation Mondiale de la Santé. Mise à jour de la stratégie COVID-19 (au 14 avril 2020), Relevé épidémiologique hebdomadaire, 95 (19), 185-208. Genève : OMS, 2020
- [248] Agence marocaine de presse. COVID-19: L'allègement du confinement n'entraînera pas la levée des mesures préventives nécessaires [En ligne]. Disponible sur <http://www.mapexpress.ma/actualite/activites-parlementaires/covid-19-lallegement-du-confinement-nentraînera-pas-levée-mesures-preventives-necessaires-m-el-otmani/>. Consulté le 22 février 2021
- [249] Migus A, Netter P, Boitard C, Clement B, Allilaire JF, Ardaillou R, et al. Covid-19 epidemic phases: Criteria, challenges and issues for the future. Bull Acad Natl Med. 2020 Oct;204(8):748-760
- [250] Haut-Commissariat au Plan. Enquête sur l'impact du coronavirus sur la situation économique, sociale et psychologique des ménages, Note de synthèse des principaux résultats. Rabat : HCP, 2020
- [251] Ministère de la Santé du Maroc. La veille sanitaire au Maroc [En ligne]. Disponible sur <http://www.covidmaroc.ma/Pages/Accueilfr.aspx>. Consulté le 20 juin 2021
- [252] Haut-Commissariat au Plan. Indicateurs démographiques et économiques des zones de déconfinement. Rabat : HCP, 2020
- [253] Agence marocaine de presse. Covid-19: prolongation de l'état d'urgence sanitaire jusqu'au 10 juillet 2021 (conseil de gouvernement) [En ligne]. Disponible sur <https://www.mapnews.ma/fr/actualites/politique/covid-19-prolongation-de-l%E2%80%99C3%A9tat-d%E2%80%99urgence-sanitaire-jusqu%E2%80%99au-10-juillet-2021>. Consulté le 20 juin 2021
- [254] Agence marocaine de presse. Mise en place d'un consortium de laboratoires pour l'identification des variants de SARS-CoV-2 [En ligne]. Disponible sur <http://www.mapexpress.ma/actualite/societe-et-regions/mise-en-place-dun-consortium-laboratoires-lidentification-variants-sars-cov2/>. Consulté le 7 avril 2021

- [255] Organisation Mondiale de la Santé. Vaccins contre la COVID-19. Genève : OMS, 2021
- [256] Ministère de la Santé du Maroc. Le portail de la campagne de vaccination contre le coronavirus [En ligne]. Disponible sur <https://www.liqahcorona.ma/fr>. Consulté le 20 juin 2021
- [257] Ministère de la Santé du Maroc. Opération de vaccination [En ligne]. Disponible sur <https://www.liqahcorona.ma/fr/operationdevaccination>. Consulté le 5 mars 2021
- [258] Ministère de la Santé du Maroc. Je m’informe sur le vaccin [En ligne]. Disponible sur <https://www.liqahcorona.ma/fr/page-je-minforme-sur-le-vaccin#210>. Consulté le 5 mars 2021
- [259] Organisation Mondiale de la Santé. Vaccin ChAdOx1-S [recombinant] contre la COVID-19, Mis au point par l’université d’Oxford et AstraZeneca, 26 février 2021. Genève : OMS, 2021
- [260] World Health Organization. Allocution du Directeur Général, Dr Margaret Chan. Genève : WHO, 2016
- [261] Organisation Mondiale de la Santé. Après-COVID-19 : manifeste pour un monde en meilleure santé, Recommandations pour un monde en meilleure santé et plus soucieux de l’environnement après la COVID-19. Genève : OMS, 2020
- [262] Tilman D, Clark M. Global diets link environmental sustainability and human health. Nature. 2014 Nov 27;515(7528):518-522
- [263] Paul M, Delaporte E, Roger F, Simard F, Izopet J. L’émergence des nouvelles épidémies s’accélère, comment y faire face ? The Conversation France [En ligne]. 2020 [Consulté le 11 octobre 2020]. Disponible sur <https://theconversation.com/lemergence-des-nouvelles-epidemies-saccelere-comment-y-faire-face-140568>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحس بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 80

سنة: 2021

فيروس كورونا- سارس- 2 وكوفيد-19: مستجدات جائحة لا مثيل لها

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2021 / 07 / 27

من طرف

السيد امحمد حباري

المزاد في 15 يونيو 1981 باقليم آسفي

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : فيروس كورونا- سارس-2؛ كوفيد-19؛ جائحة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس
مشرف
عضو
عضو

السيد أحمد زاهدي
أستاذ في الكيمياء العلاجية
السيد أناس الدكالي
أستاذ في الكيمياء التحليلية
السيد أحمد كاويزي
أستاذ في طب الأطفال
السيد جواد الحرثي
أستاذ في الكيمياء العلاجية