



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

Année 2022

Thèse N° 136

La COVID-19 en réanimation les facteurs prédictifs de pronostic cas de la CRP et du taux des lymphocytes

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/05/2022

PAR

Mr. Zaid AIT SALAH

Né le 06 Mai 1995 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

La COVID-19 – Réanimation – Facteurs prédictifs – CRP – Lymphocytes

JURY

Mme.	S. CHELLAK Professeur de Biochimie – Chimie	PRESIDENT
M.	K. FILALI Professeur d'Anesthésie et de Réanimation	RAPPORTEUR
M.	Y. AISSAOUI Professeur d'Anesthésie et de Réanimation	} JUGES
M.	A. H. BENJELLOUN Professeur de Pneumologie et de Phtisiologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدِي وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي
تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ

الأحقاف: 15





Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTES DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

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

ADMINISTRARATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

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

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

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

Professeurs Agrégés

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

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

Professeurs Assistants

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

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

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



DÉDICACES

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse ... 

A mon très cher père

« *YAHYA AIT SALAH* »

Aucun mot ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour ta personne, pour les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien être. Ton honnêteté, ta droiture, ton ardeur au travail, tes grandes qualités humaines sont pour moi un bon exemple. Puisse dieu, le tout puissant te procurer bonheur, Santé et longue vie.

A ma très chère mère

« *LATIFA EL BAZ* »

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour, mon respect et mon attachement. Ta bonté et ta générosité est sans limites. Tes prières et tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral au long de mes études. Que dieu te garde.

ربي ارحمهما كما ربياني صغيرا

A mon cher frère

Le cadet de la famille « SOUFIANE AIT SALAH »

Tu sais que l'affection et l'amour fraternel que je te porte sont sans limites. Tu étais pour moi le soutient. Je remercie en toi le frère et l'amé. Merci pour ta précieuse aide à la réalisation de ce travail, J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux. Je vous souhaite une vie pleine de joie.

A mon cher petit frère

« *ILYAS AIT SALAH* »

Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présent à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore. Que dieu t'apporte bonheur, prospérité et beaucoup de réussite Je t'aime mon frère.

A ma chère fiancée

« *CHAYMAE CHERRAD* »

Merci pour ton encouragement et ton soutien dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance. Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner un goût et du sens à notre vie. En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

A ma grand-mère maternelle

« *FATIMA BOUZAR* »

A mes oncles

« *BRAHIM AIT SALAH* », « *FARID EL BAZ* », « *SAID EL BAZ* »,

« *KHALID EL BAZ* » et

leurs épouses , «JAMAL EL BAZ».

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mon respect et ma gratitude. Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que vous vous êtes imposées afin d'assurer mon bien être, Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études.

A la mémoire de mes grands-pères et ma grande mère

« ZAID AIT SALHA », « BRAHIM EL BAZ », « ETOU IGHERRGHER »

*Qui ont toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie
aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans
son éternel paradis*

A toute la famille

« AIT SALAH »

La famille

« EL BAZ »

Et la famille

« CHERRAD »

A mes amis

« MOHAMED AMINE MAJHOUL, MONTACER AITRIALA, NIZAR
AMLLAH, REDA MANOUZ, AYMANGALLOULI »

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en
souvenir des agréables moments passés ensemble.*

*A tous les personnels de réanimation et d'anesthésie de l'hôpital Oued
Eddahab (1^{er} CMC)*

*et spécialement Pr BOUHABBA Professeur assistant de réanimation et
anesthésie*

Je vous remercie vivement

*Vous m'aviez reçue avec beaucoup de bienveillance pour m'orienter et me
faciliter le travail.*

*A tous ceux ou celles qui me sont chers
et que j'ai omis involontairement de citer.*

Au Dr. JAWHARI

*Médecin spécialiste au service de réanimation du
1^{er} Centre médico chirurgical (Hopital oued Eddahab)*

Vous m'avez accordé beaucoup de votre temps précieux.

*Vous m'avez soutenu par vos conseils et vos remarques pertinentes. Nous
vous sommes reconnaissants de l'aide apportée tout au long de ce travail.*

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.



REMERCIEMENTS



A notre Maître et président de thèse
Madame le Professeur SHELLAK SALIHA
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Biochimie-Chimie
Hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de cette thèse. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur FILALI KARIM
Professeur de l'Enseignement supérieur
de réanimation et anesthésie
Directeur de l'École Royale du Service de Santé Militaire, Rabat

Vous m'avez consacré votre temps précieux et votre aimable sollicitude, sans réserve. Vous m'avez toujours reçu avec beaucoup de gentillesse et avec spontanéité. Je voudrais être digne de la confiance que vous m'avez accordée. Quels que soient les mots utilisés, je ne saurais vous exprimer suffisamment mes remerciements et mon témoignage de ma profonde estime, ma haute considération et ma très haute admiration.

A notre Maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur AISSAOUI YOUNES
Professeur de l'Enseignement Supérieur
de réanimation et anesthésie
Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.

A notre Maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur BENJELLOUN HARZIMI AMINE
Professeur de l'Enseignement Supérieur
de pneumologie et phytisiologie
Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

Vous nous faites l'honneur de vous intéresser à notre travail et de bien vouloir siéger dans notre jury. Qu'il nous soit permis, chère maître, de vous exprimer toute notre gratitude et notre profonde admiration.



TABLEAUX & FIGURES



Liste des tableaux :

Tableau I	: Résumé des nombres et pourcentages des patients avaient des comorbidités.
Tableau II	: Répartition des patients selon la date de début des symptômes respiratoires
Tableau III	: Distribution des patients selon la pression artérielle à l'admission
Tableau IV	: Résumé des résultats cliniques à l'admission.
Tableau V	: Distribution des patients selon la pression artérielle en réanimation
Tableau VI	: Résumé des résultats des données cliniques en réanimation
Tableau VII	: Résumé des résultats des paramètres biologique à l'admission.
Tableau VIII	: Résumé des résultats des paramètres biologique en réanimation.
Tableau IX	: Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation
Tableau X	: Tableau résumant les résultats des paramètres épidémiologiques
Tableau XI	: Résumé des résultats des paramètre cliniques.
Tableau XII	: Résumé des résultats des paramètres biologiques.
Tableau XIII	: Tableau illustrant la corrélation entre les valeurs seuils de la CRP et le taux des lymphocytes et la sévérité clinique chez les patients COVID-19.
Tableau XIV	: Tableau récapitulatif des paramètres analytiques de la CRP et des lymphocytes.
Tableau XV	: L'âge et le sexe des cas COVID-19 dans les différentes études.
Tableau XVI	: Résumé de pourcentage des comorbidités dans les différentes études.
Tableau XVII	: Résumé des délais d'apparition des symptômes respiratoire dans la littérature.
Tableau XVIII	: Comparaison des moyennes et écart-types de la SpO2 à l'air ambiant et de SpO2 après supplémentation en oxygène dans les différentes études.
Tableau XIX	: Comparaison des moyennes et écart-types des caractéristique cliniques des cas.
Tableau XX	: Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques dans différentes études.
Tableau XXI	: Résumé des moyennes et écart-types dans les études nationales et internationales.
Tableau XXII	: Comparaison des valeurs statistiques des différentes études :
Tableau XXIII	: Tableau comparatif des AUC, sensibilité, spécificité et odds ratio de la CRP et du taux de lymphocytes des différentes études.
Tableau XXIV	: Comparaison des traitements selon les différentes études.
Tableau XXV	: Résumé des données évolutif des différentes études.
Tableau XXVI	: Tableau comparant les complications dans les différentes études.
Tableau XXVII	: Nombre des cas covid-19 repartie sur les régions du Maroc.
Tableau XXVIII	: Facteurs de formes graves de COVID-19

Liste des figures

- Figure 1** : Graphique des admissions durant la période d'étude.
- Figure 2** : Le parcours des patients suspect covid-19 au sein du 1er centre médico-chirurgical (1er CMC) d'Agadir.
- Figure 3** : Répartition des patients selon le type d'admission.
- Figure 4** : Répartition des patients selon la tranche d'âge.
- Figure 5** : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 6** : Répartition des patients selon l'IMC.
- Figure 7** : Graphique des antécédents des malades admis en réanimation covid-19.
- Figure 8** : Répartition des patients selon SpO₂ à l'air ambiant à l'admission.
- Figure 9** : Répartition des patients selon la SpO₂ sous masque à haut concentration à l'admission.
- Figure 10** : Répartition des patients selon la fréquence respiratoire à l'admission.
- Figure 11** : Répartition des patients selon la fréquence cardiaque à l'admission.
- Figure 12** : Répartition des patients selon la pression artérielle à l'admission.
- Figure 13** : Répartition des patients selon la glycémie à l'admission.
- Figure 14** : Répartition des patients selon SpO₂ à l'air ambiant en réanimation.
- Figure 15** : Répartition des patients selon SpO₂ sous masque à haute concentration en réanimation.
- Figure 16** : Répartition des patients selon la fréquence respiratoire en réanimation.
- Figure 17** : Répartition des patients selon la fréquence cardiaque en réanimation.
- Figure 18** : Répartition des patients selon la pression artérielle en réanimation.
- Figure 19** : Répartition des patients selon la glycémie en réanimation.
- Figure 20** : Répartition des patients selon le taux des plaquettes à l'admission.
- Figure 21** : Répartition des patients selon le taux des leucocytes à l'admission.
- Figure 22** : Répartition des patients selon le taux des neutrophiles à l'admission.
- Figure 23** : Répartition des patients selon le taux des lymphocytes à l'admission.
- Figure 24** : Répartition des patients selon le taux de CRP à l'admission.
- Figure 25** : Répartition des patients en réanimation selon le pourcentage d'anémie.
- Figure 26** : Répartition des patients selon le taux des plaquettes en réanimation.
- Figure 27** : Répartition des patients selon des leucocytes en réanimation.
- Figure 28** : Répartition des patients selon le taux des neutrophiles en réanimation.
- Figure 29** : Répartition des patients selon le taux des lymphocytes en réanimation.
- Figure 30** : Répartition des patients selon le taux de CRP en réanimation.
- Figure 31** : Répartition des patients selon de la créatinémie en réanimation
- Figure 32** : Graphique illustrant ; la fréquence des anomalies biologiques à l'admission et en réanimation.
- Figure 33** : Répartition des patients selon le traitement.
- Figure 34** : Répartition des patients selon l'évolution.
- Figure 35** : Distribution des survivant selon l'état de sortie.
- Figure 36** : Répartition des patients selon les complications.

- Figure 37** : Graphique illustrant l'évolution de la CRP et du taux des lymphocytes chez les patients décédés et les survivants.
- Figure 38** : Graphique illustrant l'évolution des moyennes du CRP et le taux des lymphocytes chez les patients sous méthylprednisolone.
- Figure 39** : Courbe représentative de l'évolution des moyennes de la CRP et le taux des lymphocytes des patients sous tocilizumab.
- Figure 40** : Courbe ROC de la CRP.
- Figure 41** : Courbe ROC des lymphocytes.
- Figure 42** : Graphique des admissions durant la période d'étude.
- Figure 43** : Évolution des cas covid-19 au Maroc.
- Figure 44** : Résumé du réservoir naturel de l'hôte intermédiaire et de la cible des principaux
- Figure 45** : Aspect des particules infectieuses des coronavirus.
- Figure 46** : Représentation schématique d'un génome de ce coronavirus de clade A(HCoV-OC43).
- Figure 47** : Ensemble du processus de réplication virale dans la cellule.
- Figure 48** : Répartition des cas covid-19 en Afrique.
- Figure 49** : Répartition des cas covid-19 sur le royaume du Maroc.
- Figure 50** : Mécanisme physiopathologique du SARS Cov2.
- Figure 51** : Durée de vie du virus sur les différentes surfaces.
- Figure 52** : Modèle des complication pulmonaires et extra pulmonaires aigue de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) avec projection des symptômes et des séquelles des organes terminaux après COVID-19.
- Figure 53** : Phases d'évolution de l'infection à SARS-Cov2.
- Figure 54** : Lésions purpuriques et érythémateuses dû à COVID-19.
- Figure 55** : Éruptions acrales ressemblant à des engelures et des lésions purpurique et érythémateuses multifformes.
- Figure 56** : Lésions urticaires associer à des lésions érythémateuses.
- Figure 57** : Prélèvement nasopharyngé.
- Figure 58** : Test immune chromatographique covid-19.
- Figure 59** : Diffèrent degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19.
- Figure 60** : Principaux cibles d'agents thérapeutiques.
- Figure 61** : Prévention et traitement des complications thrombotiques dans la covid-19



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations :

ACE2	: Angiotensin converting enzyme 2.
ALT	: Alanine amino transferase.
ARN	: Acide ribonucléique
ARNt	: Acide Ribonucléique Transfert.
AST	: Aspartate AminoTransferase
AUC	: Area Under Curve.
AVC	: Accident Vasculaire Cérébrale.
BiPAP	: Bi-level Positive Arway Pressure
BNP	: Brain Natriuretic Peptide.
BPCO	: BronchoPneumopathie Obstructive.
Bpm	: Battement par minute.
CD4/8	: Cluster de Differentiation 4/8.
1er CMC	: 1er Centre Médico-Chirurgicale.
CIVD	: Coagulation Intravasculaire Disséminé.
COVID-19	: CoronaVirus Disease 19.
CPA	: Cellule Présentatrice d'Antigène.
CPAP	: Continous Positive Airway Pressure
Cpm	: Cycle par minute.
CQ	: Chloroquine.
CRP	: Protéine C Réactive.
CYP3A	: Cytochrome P450, family 3, subfamily A.
DAA	: Direct Acting Antiviral.
DTM	: Double Trunk Mask.
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay.
EPI	: Équipement de Protection Individuelle.
FFP2	: Filtering Facepiece Particles 2
FHA	: Friction Hydro Alcoolique.
FIO2	: Fraction Inspiré d'Oxygène.
FR	: Fréquence Respiratoire.
GCS	: Glasgow Coma Score.
HBPM	: Héparine à Bas Poids Moléculaire.
HIF-1	: Facteurs 1 Inductible par hypoxie.
HDM	: Hygiène Des Mains.
HTA	: Hypertension Artérielle.
HTA*	: Host Targeting Antiviral.
HCQ	: HydroxyChloroQuine.
IC	: Intervalle de Confiance.
IDSA	: Société Américaine des maladies infectieuses.
IgM	: Immunoglobulin M.
IgG	: Immunoglobulin G.

IMC	: Indice de la Masse Corporelle.
IL	: Interleukin.
INF	: Inhibiteur de l'Interféron
IRM	: Imagerie de Résonance Magnétique.
Kb	: Kilobases.
LDH	: Lactate Déshydrogénase.
MERS-Cov	: Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient.
MHC	: Masque à Haut Concentration.
MTE	: Maladie Thromboembolique.
Nsps	: Non structural proteine
NLR	: Neutrophil-Lymphocyte Ratio.
OAD	: Oxygénothérapie à domicile.
OHD	: Oxygène à Haut Débit.
OMS	: Organisation Mondiale de la sante.
ORL	: Oto-Rhino Laryngologie
ORF	: Open Reading Frame.
PAMP	: Pathogen association molecular pattern.
PaO2	: Pression artérielle en oxygène
PCT	: Procalcitonine.
PIT	: Poids Idéal Théorique.
PNN	: Polynucléaires Neutrophiles.
PPC	: Pression Positive Continue.
PRR	: Pattern recognition receptor
RAAS	: Système rénine angiotensine aldostérone.
RT-PCR	: Reverse-transcription-polymerase chain reaction.
SpO2	: Saturation pulsé en oxygène.
SDRA	: Syndrome détresse respiratoire aiguë.
SRAS	: Severe acute respiratory syndrome
SatO2(AA)	: Saturation en oxygène à l'air ambiant.
TCA	: Temps de céphaline activé.
TLR	: Toll like receptor.
TNE	: Neutrophil extracellular traps
TNF	: Tumor necrosis factor.
TGF	: Transforming growth factor.
TP	: Temps de Prothrombine.
TMPRSS2	: Protéase Transmembranaire Sérine 2.
TDM	: Tomodensitométrie.
USI	: Unités de Soins Intensifs.
VIH	: Virus d'Immunodeficiencie Humaine
VNI	: Ventilation Non Invasif.



PLAN



INTRODUCTION	1
MATÉRIEL ET MÉTHODES	4
I. Type de l'étude	5
II. Lieu de l'étude	5
III. Période de l'étude	5
IV. Les objectifs de l'étude	5
V. Les patients de l'étude	5
1. Critères d'inclusions	6
2. Critères d'exclusion	6
VI. Recueil des données	6
VII. Considération éthiques	7
VIII. Méthodes d'analyse des données	7
RÉSULTATS	8
Étude descriptive	9
I. Données épidémiologiques	9
1. Répartition des patients selon la période de l'étude	9
2. Type d'admission	9
3. Âge	11
4. Sexe	11
5. IMC	12
6. Comorbidités	12
II. Données cliniques	14
1. Date de début des symptômes respiratoires	14
2. Paramètres cliniques à l'admission	14
3. Paramètres clinique en réanimation	19
III. Données paracliniques	24
1. Paramètres biologiques à l'admission	24
2. Paramètres biologiques en réanimation	28
IV. Prise en charge thérapeutique	34
1. Traitement non spécifique	34
2. Traitement spécifique	35
V. Profil évolution	36
1. Durée d'hospitalisation	36
2. Taux de mortalité	37
3. Répartition des survivants selon l'état de sortie	37
4. Complications	38
5. Évolution de la CRP et du taux de lymphocytes durant l'hospitalisation	39
6. Évolution biologique selon le choix thérapeutique	40
Études analytiques	42
I. Études bi variées	42
1. Analyses des variables qualitatives	43
2. Analyse bi variée des variables quantitatives	44

II. Études de la sensibilité et la spécificité de la CRP et le taux de lymphocytes.....	45
III. Étude de la corrélation entre la CRP, le taux de lymphocytes et la clinique.....	47
IV. Déterminer le risque relatif (odds ratio) de la CRP et du taux des lymphocytes	47
DISCUSSION	49
L'état de connaissance actuelle	50
I. La COVID-19.....	50
1. Définition	50
2. Origine	50
II. Agent Pathogène	51
1. Définition	51
2. Classification	51
3. Morphologie du SARS-Cov2	52
4. Génome du SARS-Cov2	53
5. Mode d'action.....	54
III. Épidémiologie du COVID-19 dans le monde	55
IV. Épidémiologie du COVID-19 dans le Maroc	57
V. Physiopathologie.....	58
1. Toxicité virale directe	59
2. Lésions des cellules endothéliales et la thrombo-inflammation	60
3. Dérégulation de la réponse immunitaire	61
4. Dyrégulation du Système rénine angiotensine aldostérone (RAAS)	61
VI. Mode de transmission	62
VII. Durée d'incubation.....	63
VIII. Symptômes et manifestations cliniques.....	63
1. Symptômes associés à la COVID-19	63
IX. Complications	65
1. Insuffisance respiratoire aiguë	66
2. Infections secondaires	66
3. Lésions rénales aiguë	66
4. Lésions myocardiques	66
5. Coagulopathies	67
6. Atteinte de la fonction hépatique	67
X. Facteurs de risque de formes graves.....	67
XI. Marqueurs prédictifs des formes graves	68
1. Marqueurs inflammatoires et infectieuses	69
2. Marqueurs de défaillances viscérales.....	71
3. Marqueurs de l'insuffisance myocardique et/ou pulmonaire	72
4. Marqueurs immunologiques	72
XII. Diagnostic.....	73
1. Diagnostic clinique	73
2. Diagnostic biologique	78
3. Diagnostic radiologique	83
XIII. Modes de prévention.....	87

1. Moyens de prévention dans la population générale	87
2. Moyens de prévention pour les professionnels de santé	89
3. Vaccination	90
XIV. Traitement	91
1. Objectifs	91
2. Agents thérapeutiques	92
3. Modalités thérapeutiques	102
4. Recommandations thérapeutiques de l'OMS	103
5. Recommandation thérapeutiques au Maroc	108
Discussion des résultats	112
I. Profil épidémiologique	112
1. Fréquence d'admission	112
2. Âge et Genre	113
3. Comorbidités et IMC	114
4. Délai d'apparition des symptômes respiratoires	115
II. Profil clinique	116
III. Profil paraclinique	118
1. Hémoglobine	118
2. Plaquettes	118
3. Neutrophiles	119
4. Lymphocytes	119
5. CRP	120
6. Ratio NLR	120
7. Créatininémie	121
8. Créatininémie	121
IV. Profil thérapeutique	125
1. Corticothérapie et immunothérapie	125
V. Profil évolutif	126
1. Évolution des patients	126
2. Complications	126
CONCLUSION	128
RE SUMÉS	131
ANNEXES	137
BIBLIOGRAPHIE	145



INTRODUCTION



Le nouveau coronavirus, SARS-Cov2, découvert en Chine fin décembre 2019, a causé une pandémie, obligeant les systèmes de santé des pays touchés à agir rapidement. Le 30 janvier 2020, le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que la pandémie de COVID-19, la maladie due au SARS-Cov2, constituait une urgence de santé publique de portée internationale[1].

Ce nouveau virus est apparu d'abord à Wuhan dans la province chinoise du Hubei. Cette souche s'est ensuite répandue dans le reste du monde dans les mois qui ont suivi. Le 11 mars 2020, l'OMS qualifie la situation de véritable pandémie. Dès lors, le confinement est adopté partout[2].

À la réalisation de ce travail, cette crise sanitaire avait déjà semé plus de 3.5 millions de morts dans le monde. Ce bilan de décès journalier n'a cessé de s'alourdir avec l'apparition de nouveaux variants et mutants malgré une campagne vaccinale prometteuse, démarrée depuis le début de l'année.

La gravité de la maladie réside dans le risque de développer des complications potentiellement létales. Ces complications résultent d'une réaction immuno-inflammatoire inadaptée. Plusieurs facteurs sont prédictifs des formes graves et de décès et peuvent être classés en facteurs immunologiques, inflammatoires et de défaillance multi viscérale. La prise en compte de ces marqueurs prédictifs biologiques avec les autres facteurs (cliniques, comorbidités...) permet de classer les patients atteints de la COVID 19 et de leur apporter une prise en charge optimale[3].

Des marqueurs biologiques ou biomarqueurs reflètent la réponse inflammatoire excessive mais aussi le statut immunitaire de l'hôte. Ils sont utilisés afin de guider la thérapie mais aussi pour prédire la gravité de la pneumonie à COVID-19. Parmi ces marqueurs, on retrouve : la CRP, les plaquettes, les leucocytes et ses sous-groupes (neutrophiles et lymphocytes) et enfin le ratio NLR (Neutrophile Lymphocyte ratio).

Notre étude a été motivée par la recension des cas déclarés COVID-19 positifs dans notre pays, durant la période allant du 01 Avril 2020 jusqu'au 31 Mars 2021. En effet, et contrairement au début de la crise, des formes plus sévères et donc mortelles ont été observées.

L'objectif de notre étude était de déterminer l'intérêt de la valeur de la CRP et du taux des lymphocytes dans la prise en charge et leur influence sur le pronostic des patients COVID-19 admis en réanimation.



*MATÉRIEL
ET
MÉTHODES*



I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique qui a intéressé Les malades instables atteints de la COVID-19 admis au niveau de la réanimation.

II. Lieu de l'étude :

Service de réanimation du 1er Centre Médico-Chirurgical nouvellement (baptisé Hôpital Oued Eddahab).

III. Période de l'étude :

L'étude a été réalisée durant une période d'un an étalée du 01 avril 2020 au 31 mars 2021.

IV. Les objectifs de l'étude :

L'objectif de notre étude était d'analyser l'ensemble des marqueurs inflammatoires et infectieux en insistant sur l'analyse de deux biomarqueurs : la CRP et le taux de lymphocytes et analyser leur rôle dans la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 et leur intérêt et influence sur le pronostic des patients.

V. Les patients de l'étude :

La population cible de l'étude est constitué des malades atteints du SARS-Cov2 au niveau de la région d'Agadir pris en charge au niveau du service de réanimation du 1^{er} CMC d'Agadir.

Les critères d'instabilités imposant l'admission au service de réanimation ont été définis comme suit : la présence de trouble neurologique score de glasgow <12 ,symptomatologie

respiratoire à l'admission faite de dyspnée, polypnée > ou égale 30cpm, TA systolique <90mmHg, une fréquence cardiaque >120 bpm et ou désaturation <92% sous 4l/min d'O₂ ainsi que l'ensemble des patients ayant aggravé leur symptomatologie durant leur hospitalisation[4].

1. Critères d'inclusions :

- Les patients ayant un diagnostic positif de COVID-19 confirmé par une RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction).
- Les patients atteints de SARS-Cov2 admis en réanimation COVID-19 du 1er CMC ayant bénéficié d'analyses biologiques réalisés à l'admission et au cours de leur séjour en réanimation.

2. Critères d'exclusion :

- Les patients non- COVID-19.
- Les patients COVID-19 stables.

VI. Recueil des données :

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients hospitalisés au 1^{er} CMC en se basant sur une fiche d'exploitation (Annexe) comprenant les paramètres épidémiologiques, cliniques et paracliniques suivants :

- Âge
- Sexe
- Antécédents
- Taille
- IMC
- Origine

- Le délai d'apparition des symptômes clinique
- Forme d'admission.
- Paramètres paracliniques
- Évolution et durée d'hospitalisation

VII. Considération éthiques

La considération éthique a été respectée, à savoir l'anonymat et le respect de la confidentialité des patients.

VIII. Méthodes d'analyse des données

Le recueil des données a été effectué manuellement sur tableaux Excel.

La saisie et l'analyse statistique ont été effectuées conjointement à l'aide du logiciel IBM SPSS statistics et le programme Excel.

L'analyse descriptive des variables quantitatives a été exprimée en moyenne \pm écarts-types et les variables qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage.

Une analyse univariée a été appliquée pour les différentes variables, le test de Khi2 a été appliqué pour les variables qualitatives et le test de U-Mann Whitney pour celles quantitatives. La valeur des seuils optimaux des biomarqueurs a été calculée en utilisant la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic curve).

Le risque relatif et l'intervalle de confiance ont été définis à 95%. Le seuil significatif a été retenu pour un $p < 0.05$.



RÉSULTATS



Étude descriptive :

I. Données épidémiologiques :

1. Répartition des patients selon la période de l'étude :

Le nombre total des patients admis en services de réanimation pendant la période de l'étude était de 32 patients, dont 20 patients ont été admis durant le mois de décembre soit 62,5% de la population étudiée (figure 1)

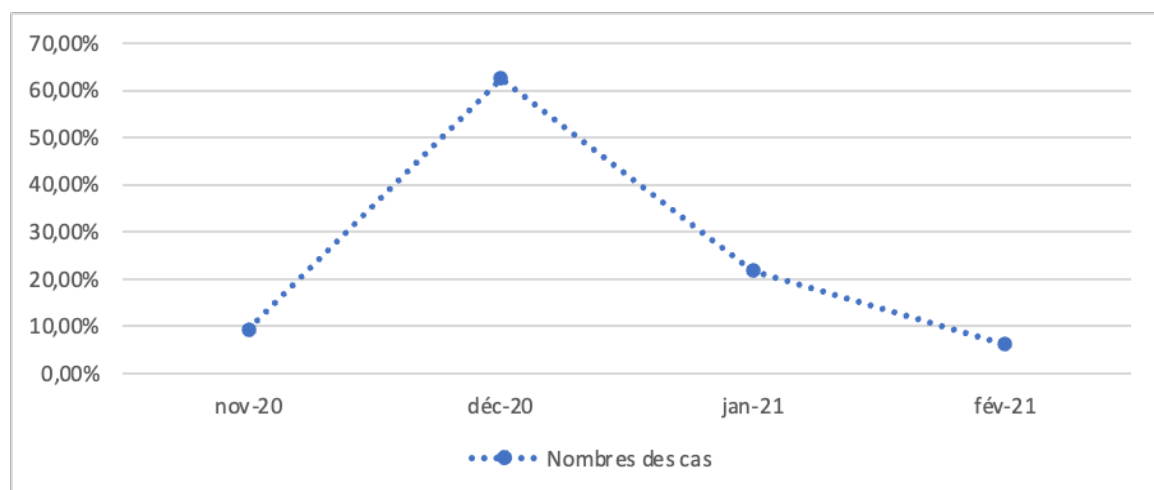


Figure 1 : Graphique des admissions durant la période d'étude.

2. Type d'admission :

A l'occasion de la pandémie de la COVID-19, le 1^{er} Centre médico-chirurgical (1^{er} CMC) d'Agadir a réorganisé de son système de fonctionnement avec deux circuit-patients indépendants ayant une partie commune de triage puis un circuit dédié aux services non COVID-19 et un autre géographiquement isolé dans un département nommé COVID-19 réservé exclusivement aux patients COVID-19. Ce dernier est constitué de cinq services (un service tampon ; une salle de déchoquage COVID-19 ; un service COVID-19 ; un service de soins intensifs COVID-19 et une réanimation COVID-19) (figure2)

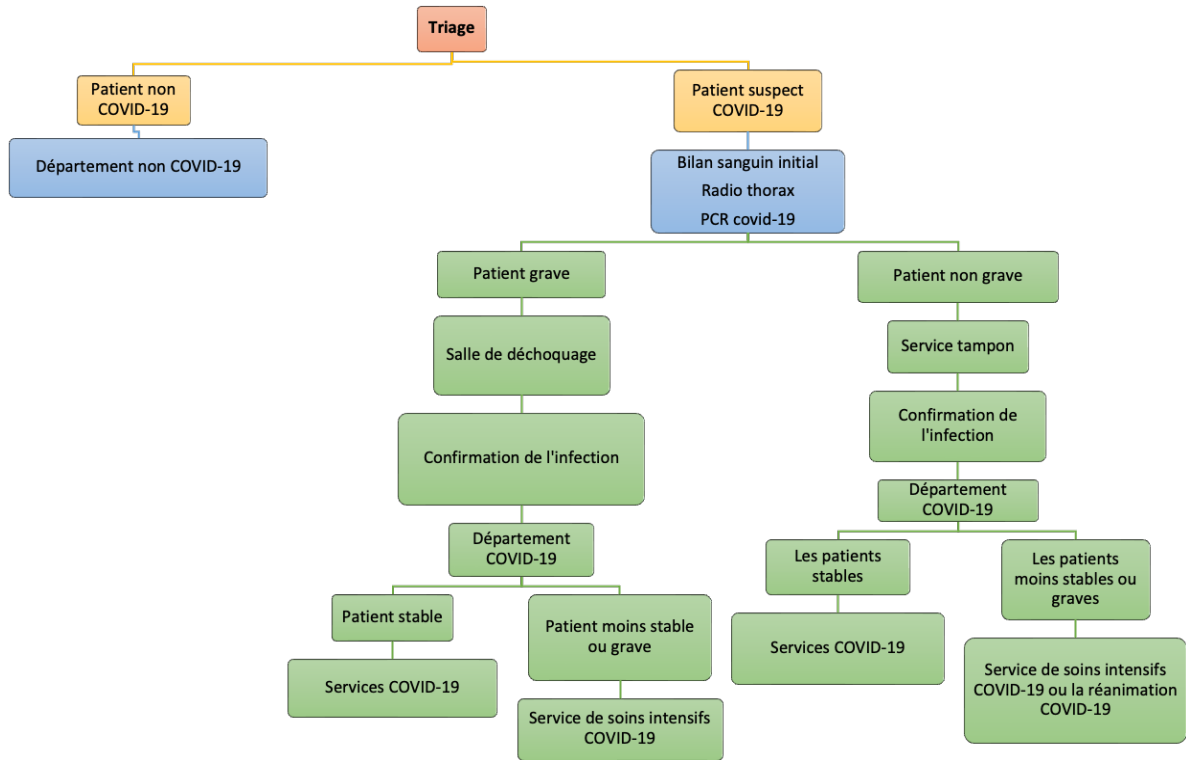


Figure 2 : Le parcours des patients suspect COVID-19 au sein du 1^{er} Centre Médico-Chirurgical d'Agadir.

Dans notre étude les admissions en réanimation été répartie en deux groupe, le premier groupe était les patients instables arrivaient des urgences il représentait 37% des cas et Le deuxième un pourcentage de 62% était les patients ayant subi des complications lors de leur séjour dans le service COVID-19 (figure 3).

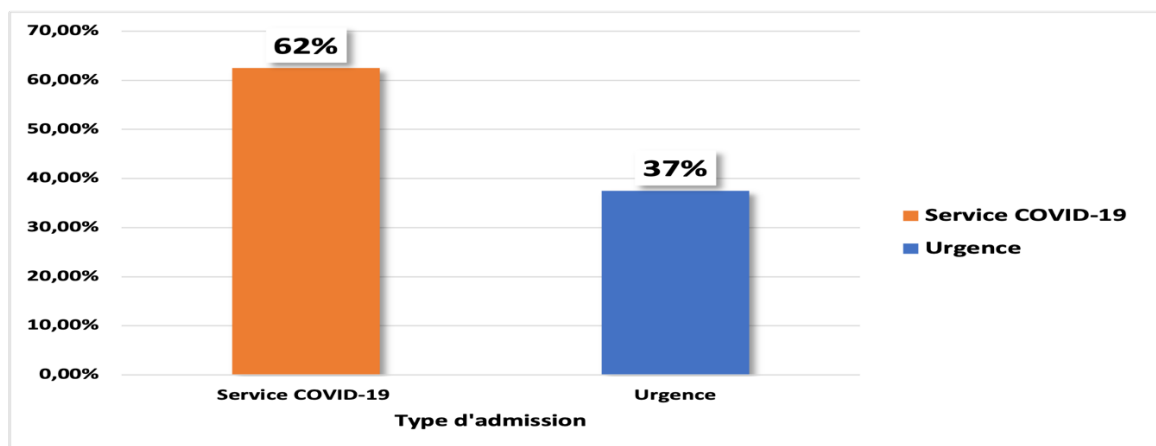


Figure 3 : Répartition des patients selon le type d'admission.

3. Âge :

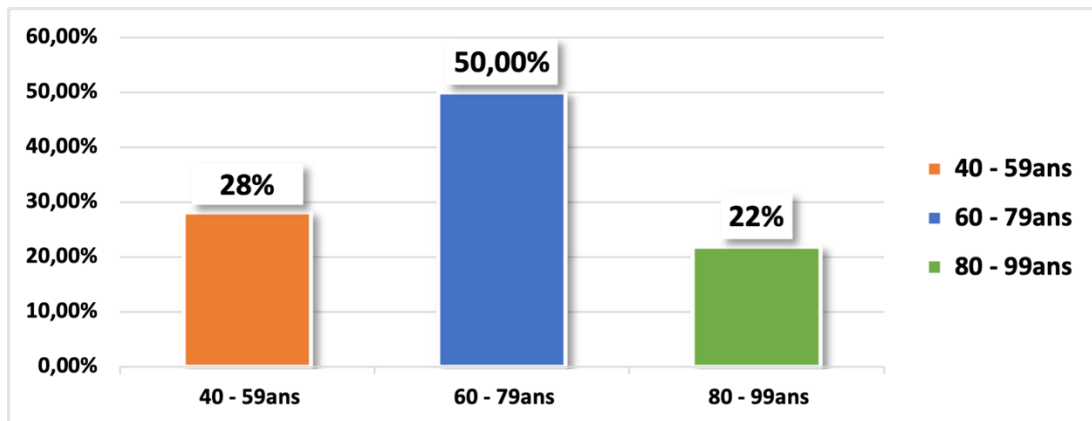


Figure 4 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

L'âge moyen des admis était de 65ans avec un écart type de 12,38.

Le plus jeune admis en réanimation COVID-19 avait 43 ans alors que le plus âgé avait 88 ans.

La tranche d'âge prépondérante est celle des 60-79 ans (16 patients) soit 50% de l'échantillon étudié ; suivie de la tranche d'âge des 40-59 ans (9 patients) soit 28% de l'échantillon puis celle des 80-99 ans (7 patients) soit 22% de l'échantillon (figure 4).

4. Sexe :

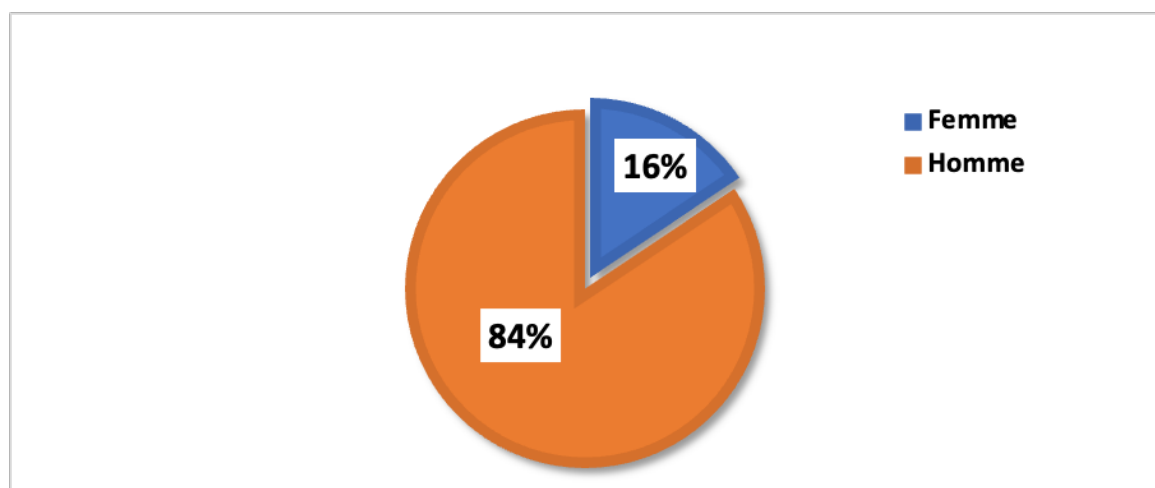


Figure 5 : Répartition des patients selon le sexe.

Dans notre série, l'échantillon était composé de 27 hommes soit un pourcentage de 84%, et de 5 femmes soit un pourcentage de 16% (figure 5). Le sex-ratio est donc de 5,4.

5. IMC :

Dans notre étude, la répartition des patients selon l'IMC a retrouvé 19% soit 6 patients obèses avec un IMC >30 kg/m², 19% soit 6 patients en surpoids avec un IMC compris entre 27 et 30 kg/m². Enfin, 62% soit 20 patients avaient un poids normal avec un IMC inférieur à 27 kg/m² (figure 6).

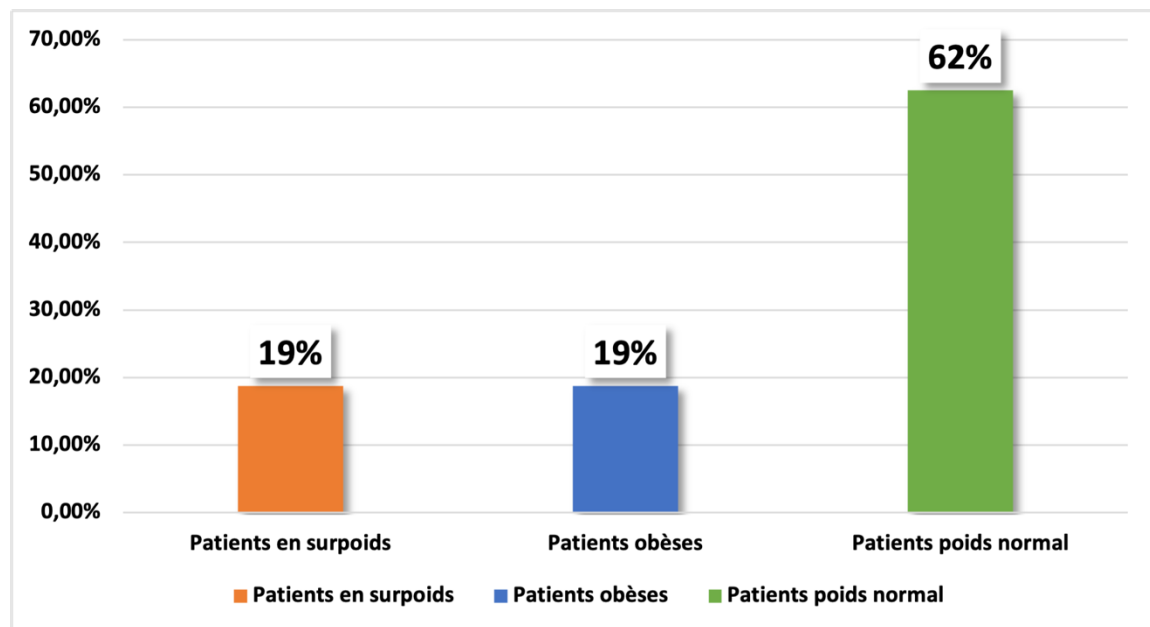


Figure 6 : Répartition des patients selon l'IMC.

6. Comorbidités :

Dans notre série d'étude 25 patients présentaient des comorbidités soit 78,% des cas. Le diabète était la pathologie la plus fréquente, elle touchait 19 cas soit 59% des cas avec comorbidité. Le diabète était isolé dans 12 cas et associé à l'HTA dans 6 cas et à l'HTA et à une coronaropathie dans un cas (figure 7).

4 patients étaient hypertendus soit 12% de l'échantillon étudié et un seul cas était suivi pour un asthme et un autre pour une BPCO associée à une coronaropathie (figure 7)

22% soit 7 patients n'avaient aucune comorbidité (figure 7)

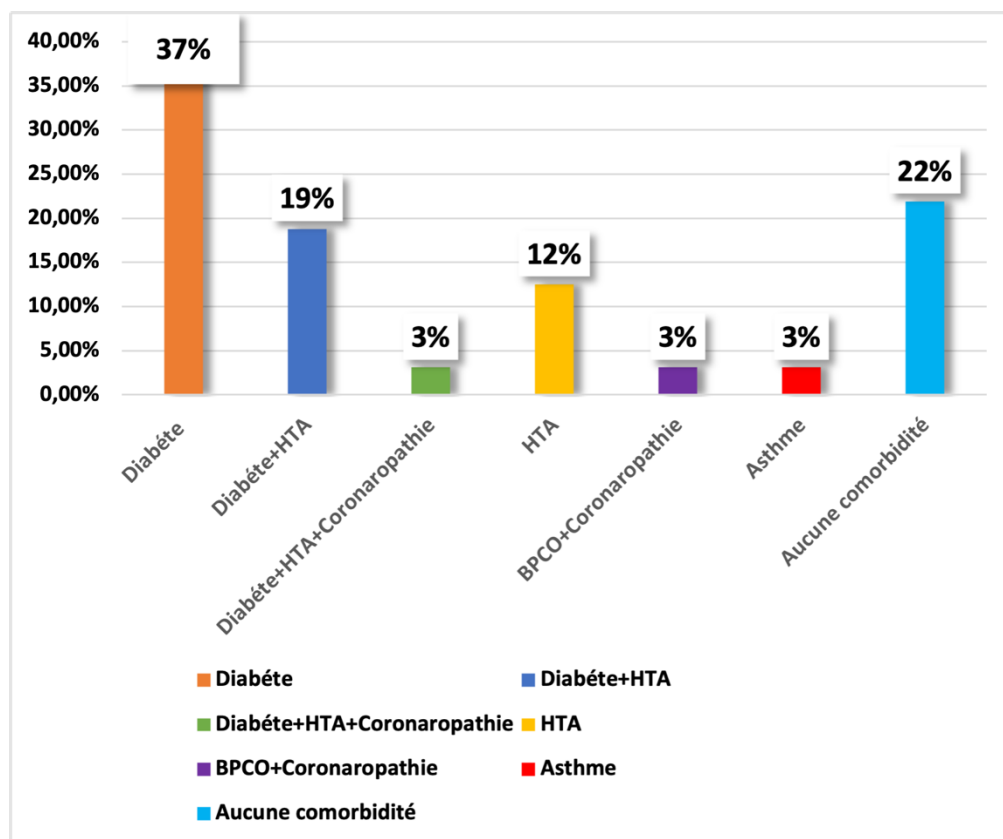


Figure 7 : Graphique des antécédents des malades admis en réanimation COVID-19.

Tableau I : Résumé des nombres et pourcentages des patients avaient des comorbidités.

Comorbidités	Effectifs (N)	Pourcentage (%)
Diabète	12	37%
Diabète + HTA	6	19%
Diabète + HTA + coronarien	1	-
HTA	4	12%
BPCO + coronarien	1	-
Asthme	1	-
Aucune comorbidité	7	22%

II. Données cliniques :

1. Date de début des symptômes respiratoires :

La durée médiane de la symptomatologie respiratoire avant le diagnostic était de 4,31 jours \pm 3,72 avec des extrêmes allant de 1 à 20 jours. 56% des patients de notre série soit 18 cas présentaient des signes respiratoires évoluant depuis moins de 5 jours avant leur admission (tableau II).

Tableau II : Répartition des patients selon la date de début des symptômes respiratoires.

Durée de la symptomatologie	Nombre de cas (N)	Pourcentage (%)
< 5 jours	18	56%
5 -10 jours	12	37%
> 10 jours	2	6%

2. Paramètres cliniques à l'admission :

2.1. SpO₂ à l'air ambiant :

La moyenne de la SpO₂ à l'air ambiant observée chez les patients était de 85% avec des extrêmes de 74% et de 97% (tableau IV)

11% des patients avaient une hypoxie sévère avec une SpO₂ inférieure à 79% contre 61% des cas qui présentaient une hypoxie modérée avec une SpO₂ comprise entre 79% et 90%, enfin 28% des cas n'étaient pas de l'hypoxiques avec une SpO₂ supérieure à 90% (figure 8).

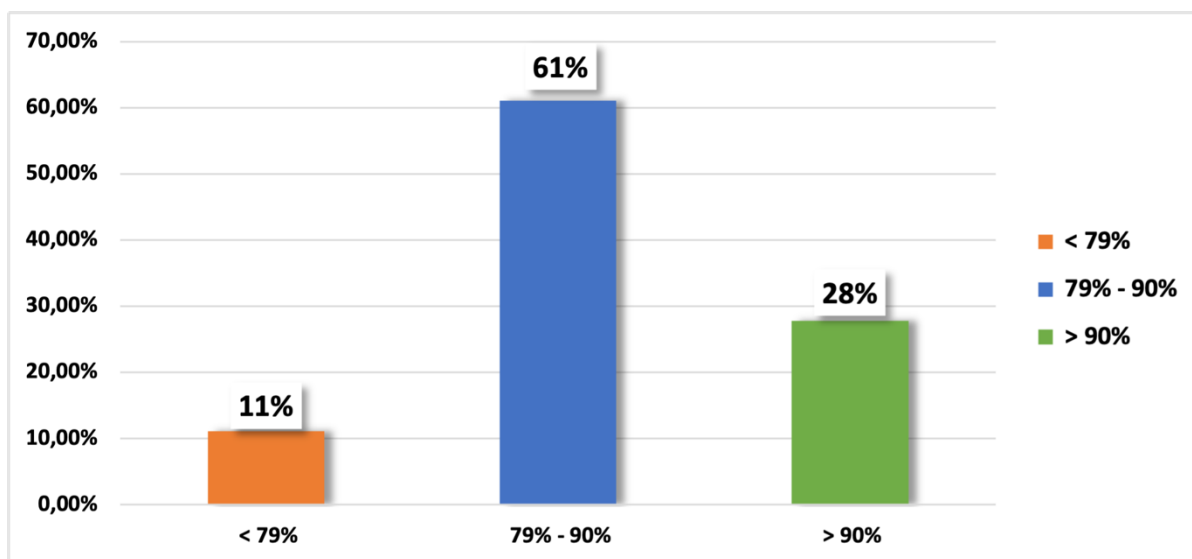


Figure 8 : Répartition des patients selon la SpO₂ à l'air ambiant à l'admission.

2.2. SpO₂ sous masque à haut concentration :

La moyenne de la SpO₂ sous masque à haute concentration était de 95% avec des intervalles allant de 90 à 100% (tableau IV)

66% des patients avaient une hypoxie légère sous masque avec une SpO₂ comprise entre 90 et 94% alors que 34% des admis voyaient leur saturation se normaliser avec une SpO₂ entre 94 et 100% (figure 9).

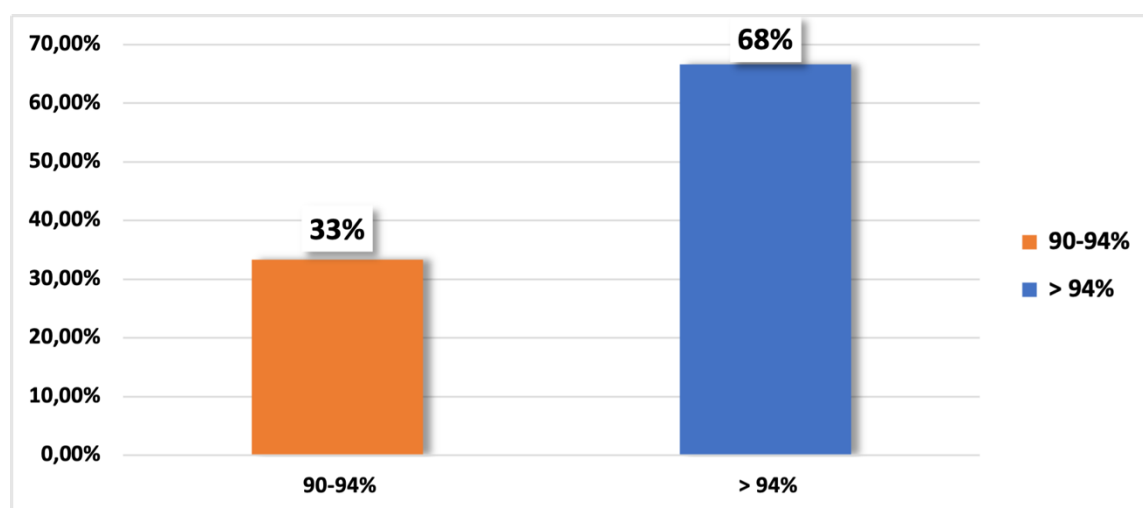


Figure 9 : Répartition des patients selon la SpO₂ sous masque à haute concentration à l'admission.

2.3. Fréquence Respiratoire :

Dans notre échantillon, la moyenne de la fréquence respiratoire était de 30 cycles par minute avec des extrêmes allant de 25 à 44 cycles par minute (tableau IV).

18 patients soit 56% des cas de notre série présentaient une polypnée sévère avec une FR>30 cycles par minute (figure 10)

14 patients soit 44% des cas de notre série avaient une polypnée modérée avec une fréquence respiratoire entre 20 et 30 cycles par minute (figure 10)

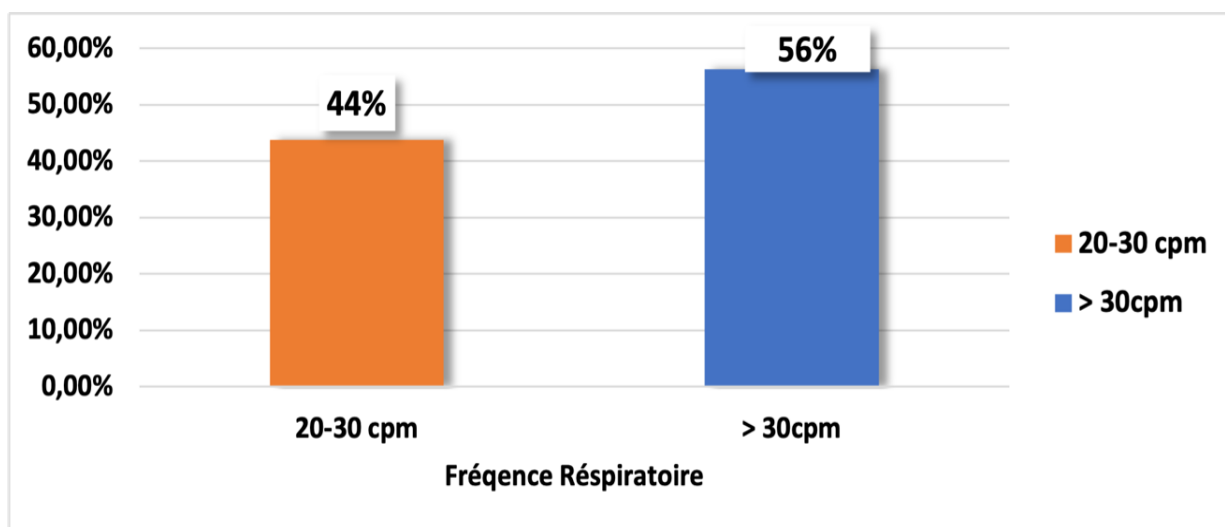


Figure 10: Répartition des patients selon la fréquence respiratoire à l'admission.

2.4. Fréquence Cardiaque :

La moyenne de la fréquence cardiaque était de 90 battements par minute avec des extrêmes de 74 à 105 battements par minute (tableau IV)

7 patients soit 22% des cas de notre série étaient normo carde à moins de 80 bpm. 17 patients soit 53% des cas avaient une tachycardie comprise entre 80 et 100 bpm. Enfin, 8 patients soit 25% des cas avaient une tachycardie supérieure à 100bpm (figure 11).

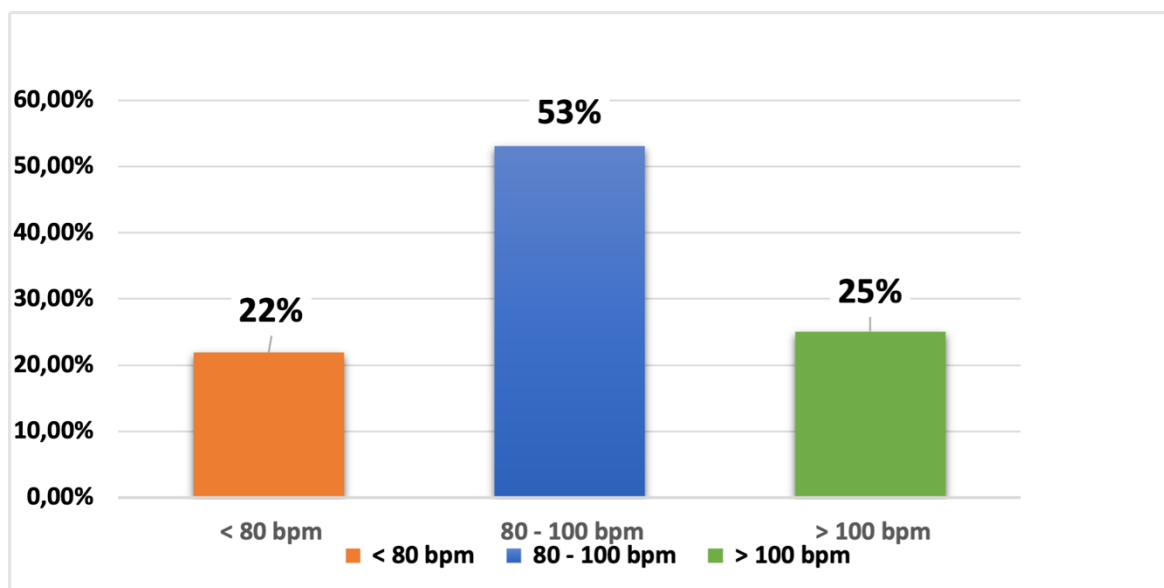


Figure 11 : Répartition des patients selon la fréquence cardiaque à l'admission.

2.5. Pression Artérielle :

La moyenne de la pression artérielle était de $137 \pm 19,27$ mmHg pour la systolique et $77 \pm 12,89$ mmHg pour la diastolique avec des intervalles respectivement de 100 - 172 mmHg et 50 - 94 mmHg (tableau III) (figure 12).

Tableau III : Distribution des patients selon la pression artérielle à l'admission.

	Moyennes \pm écarts-types	Les valeurs En mmHg	Nombre (N)	Pourcentage (%)
Pression Artérielle Systolique (PAS)	$137 \pm 19,27$ mmHg	Normale : < 130	9	28%
		Normale haute : 130 - 139	8	25%
		HTA légère : 140 - 159	9	28%
		HTA modéré : > 160	6	19%
Pression Artérielle Diastolique (PAD)	$77 \pm 12,89$ mmHg	Normale : < 80	11	34%
		Normale haute : 80 - 89	13	41%
		HTA légère : 90 - 99	8	25%

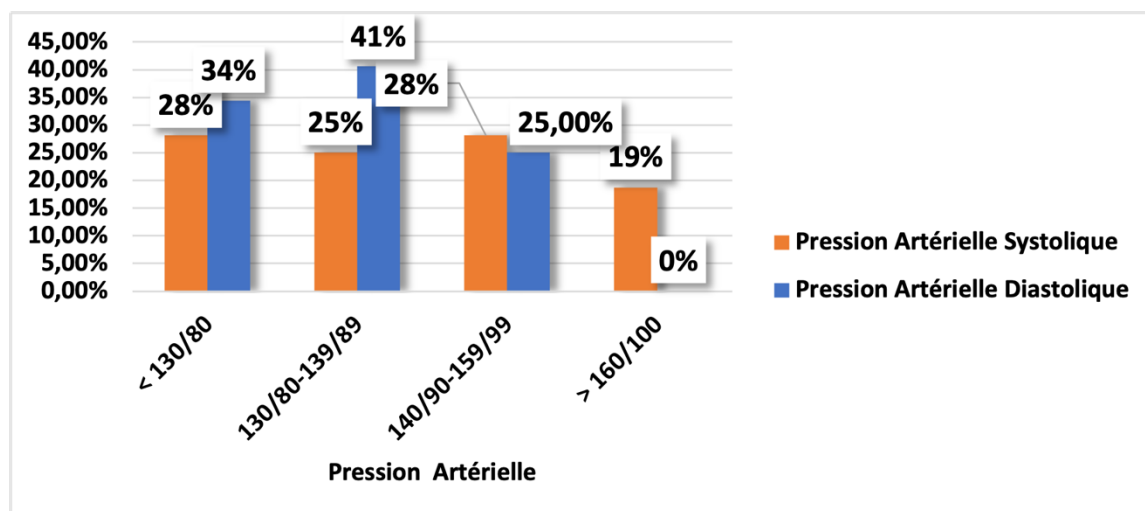


Figure 12 : Répartition des patients selon la pression artérielle à l'admission.

2.6. Glycémie Capillaire :

La moyenne de la glycémie capillaire dans notre échantillon était de 12,04 mmol/l avec des extrêmes allant de 8,69 - 18,7 mmol/l (tableau IV).

27 patients soit 84% avaient une hyperglycémie entre 8,25 et 16,5mmol/l (figure 13).

5 patients soit 16% avaient une hyperglycémie majeure supérieure à 16,5mmol/l (figure 13).

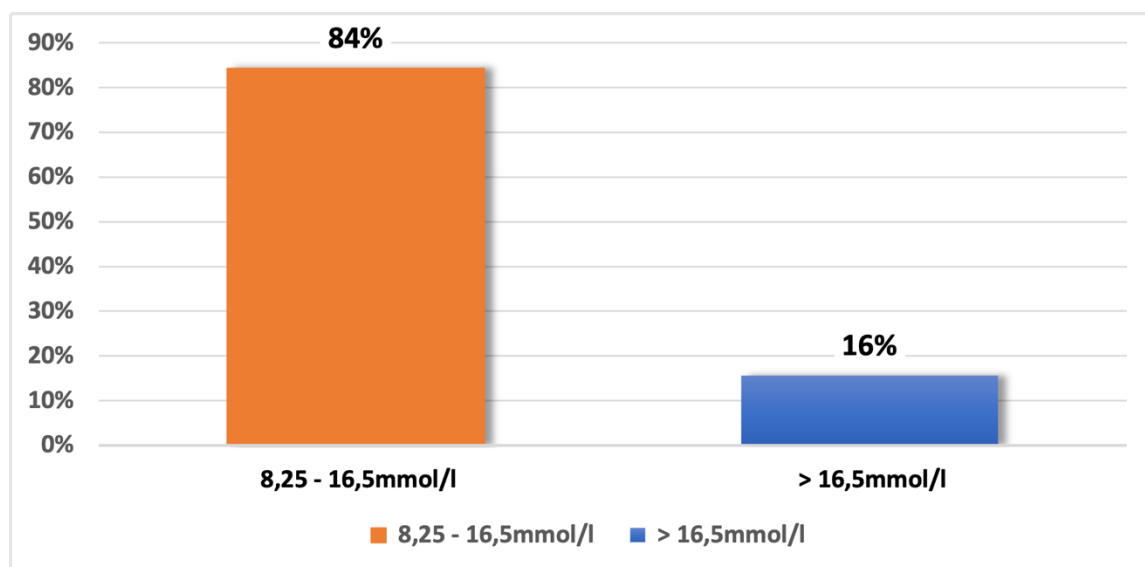


Figure 13 : Répartition des patients selon la glycémie à l'admission.

Le tableau IV résume les résultats des données cliniques à l'admission

Tableau IV: Résumé des résultats cliniques à l'admission

Paramètres	Moyenne	Intervalle
SpO ₂ à l'air ambiant (%)	85±6,77	[74 - 97]
SpO ₂ sous masque à haut concentration (%)	95±3,33	[90 - 100]
Fréquence respiratoire (cpm)	30±5,07	[25 - 40]
Fréquence cardiaque (bpm)	90±9,84	[74 - 105]
Tension artérielle systolique (mmHg)	137±19,27	[100 - 172]
Tension artérielle diastolique (mmHg)	77±12,89	[50 - 94]
Glycémie capillaire (mmol/l)	12,04±3,02	[8,69- 18,7]

3. Paramètres clinique en réanimation :

3.1. SpO₂ à l'air ambiant :

La moyenne de la SpO₂ à l'air ambiant était de 78% avec des intervalles allant de 53 à 90% (tableau VI).

16 patients (50 %) admis avaient une hypoxie sévère avec une SpO₂ inférieure à 79% (figure 14).

14 patients (44%) avaient une hypoxie modérée avec une SpO₂ comprise entre 79 et 89 % (figure 14)

Enfin, 2 patients (6%) avaient une hypoxie légère avec une SpO₂ à 90% (figure 14)

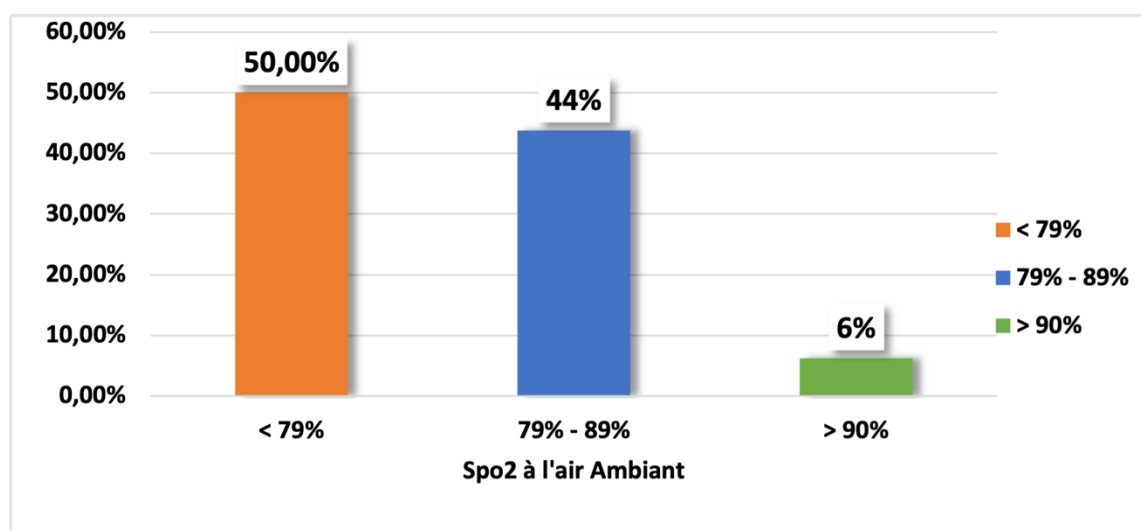


Figure 14 : Répartition des patients selon SpO₂ à l'air ambiant en réanimation.

3.2. SpO₂ sous masque à haut concentration :

La moyenne de la SpO₂ sous masque était de 90% avec un intervalle allant de 75 à 95% (tableau VI).

14 patients (44%) avaient une hypoxie modérée avec une SpO₂ inférieure à 90%. 8 patients (25%) avaient une hypoxie légère avec une SpO₂ comprise entre 90 et 94%. Enfin, 10 patients (31%) avaient une saturation normale sous masque avec une SpO₂ > 94% (figure 15).

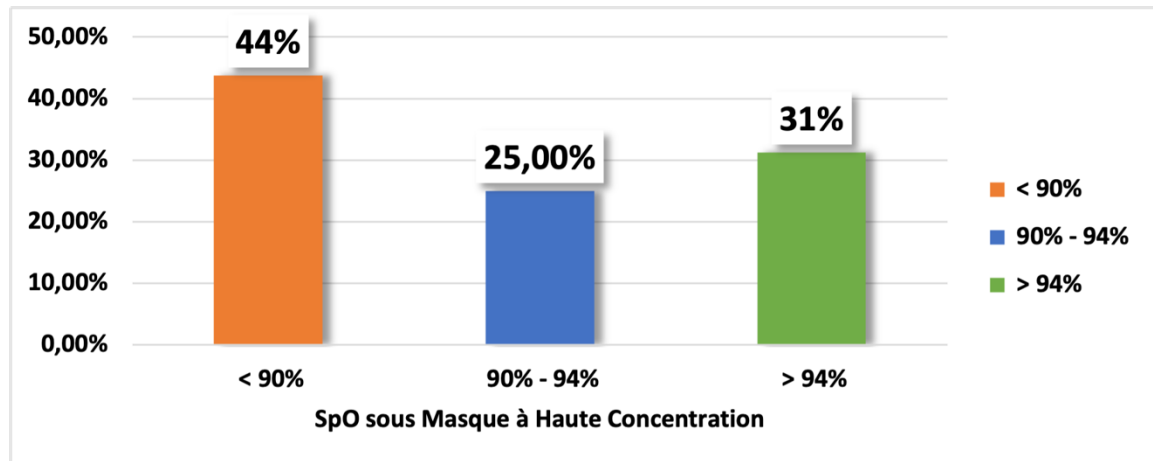


Figure 15: Répartition des patients selon SpO₂ sous masque à haute concentration en réanimation.

3.3. Fréquence Respiratoire :

La moyenne de la fréquence respiratoire était de 35 avec des intervalles allant de 22 à 48 (tableau VI).

6 patients (19%) présentaient une polypnée modérée dont la fréquence respiratoire est comprise entre 20 et 30 cycles par minute (figure 16).

26 patients (81%) avaient une polypnée sévère dont la fréquence respiratoire est supérieure à 30 cycles par minute (figure 16).

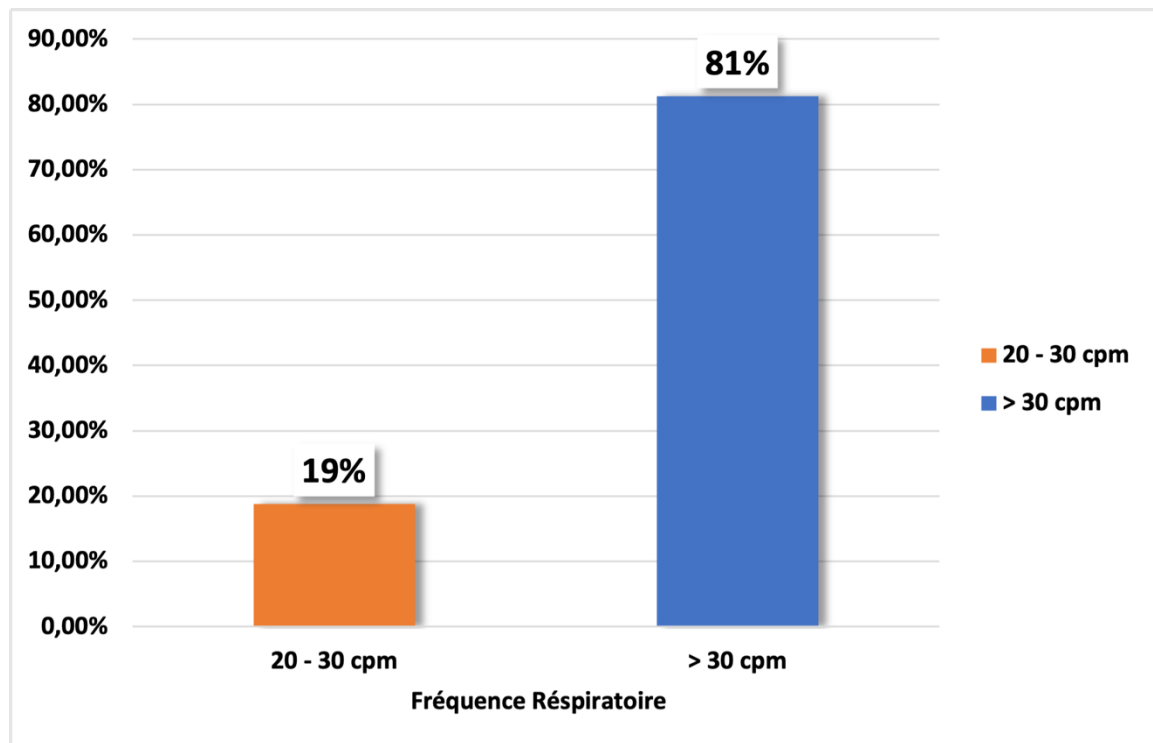


Figure 16 : Répartition des patients selon la fréquence respiratoire en réanimation.

3.4. Fréquence Cardiaque :

La moyenne de la fréquence cardiaque était de 90 battements par minute avec des intervalles allant de 105 à 181 (tableau VI).

9 patients (28%) avaient une fréquence cardiaque normal (figure 17).

10 patients (31%) avaient une tachycardie entre 80 et 100 battements par minute (figure 17).

13 patients (41%) avaient une tachycardie dont la fréquence cardiaque est supérieure à 100 battements par minute (figure 17).

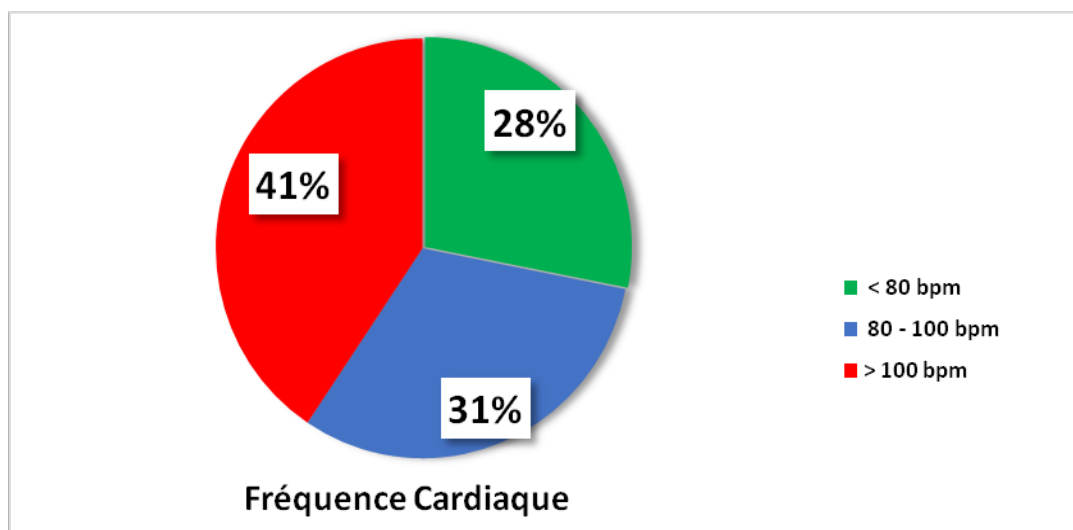


Figure 17: Répartition des patients selon la fréquence cardiaque en réanimation.

3.5. Pression Artérielle :

La moyenne de la pression artérielle pour la systolique était de $138 \pm 21,32$ mmHg et $75 \pm 12,05$ mmHg pour la diastolique avec des intervalle allant de 105 à 181mmHg et de 50 à 91mmHg respectivement (tableau V) (figure 18).

Tableau V : Distribution des patients selon la pression artérielle en réanimation.

	Moyennes \pm écarts- types	Les valeurs (mmHg)	Nombre (N)	Pourcentage (%)
Pression Artérielle Systolique	$138 \pm 21,32$ mmHg	Normale : < 130	10	31%
		Normale haute : 130 - 139	7	22%
		HTA légère : 140 - 159	8	25%
		HTA modéré : > 160	7	22%
Pression Artérielle Diastolique	$75 \pm 12,05$ mmHg	Normale : < 80	15	47%
		Normale haute : 80 - 89	13	41%
		HTA légère : 90 - 99	4	12%

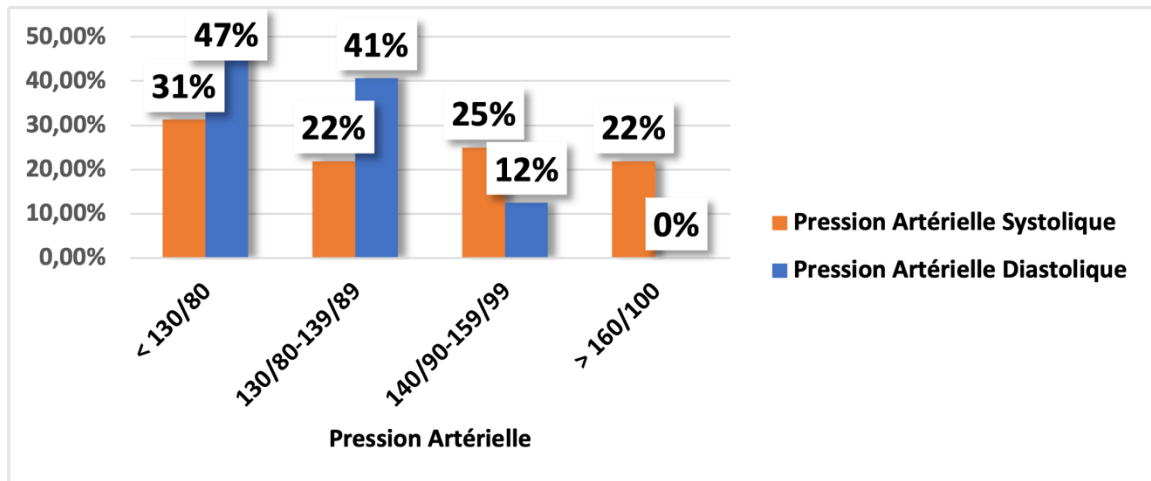


Figure 18: Répartition des patients selon la pression artérielle en réanimation.

3.6. Glycémie Capillaire :

La moyenne de la glycémie capillaire était de 12,65 mmol/l avec des intervalles allant de 6,6 à 24,75 mmol/l (tableau VI).

7 patients (22%) avaient une normo glycémie avec une glycémie capillaire inférieure à 8,25mmol/l ; 22 patients (69%) avaient une hyperglycémie avec une glycémie capillaire comprise entre 8,25 et 22mmol/l et 3 patients (9%) avait hyperglycémie majeure supérieure à 22 mmol/l (figure 19).

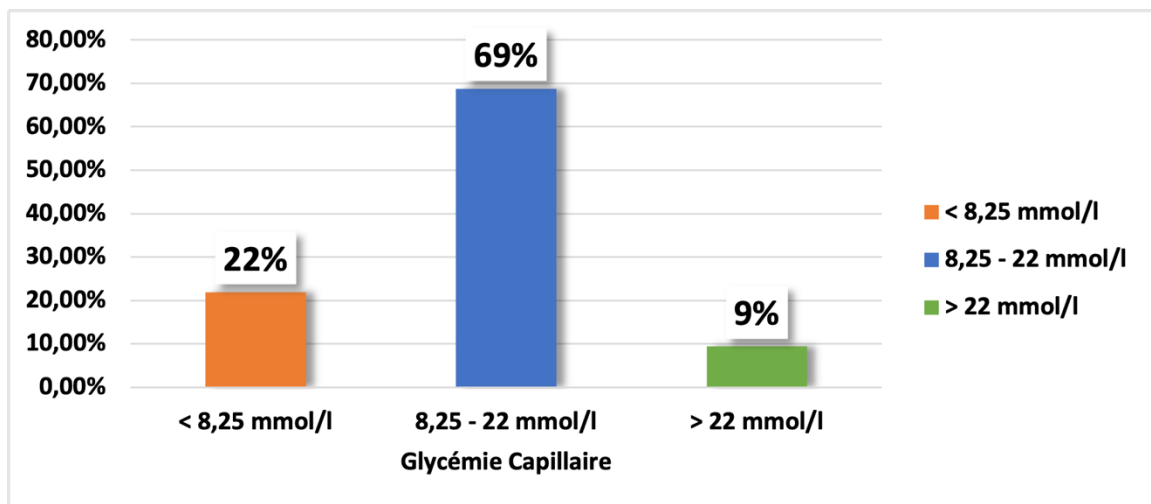


Figure 19 : Répartition des patients selon la glycémie en réanimation.

Le tableau VI résume les résultats des données clinique en réanimation

Tableau VI: Résumé des résultats des données cliniques en réanimation

Paramètres	Moyenne	Intervalle
SpO ₂ à l'air ambiant (%)	78±9,49	[53 - 90]
SpO ₂ sous masque à haut concentration (%)	90±5,05	[57 - 95]
Fréquence respiratoire (cpm)	35±5,64	[22 - 48]
Fréquence cardiaque (bpm)	90±16,85	[55 - 115]
Pression Artérielle Systolique (mmHg)	138±21,32	[105 - 181]
Pression Artérielle Diastolique (mmHg)	75±12,05	[50 - 91]
Glycémie capillaire (mmol/l)	12,65±4,62	[6,6 - 24,75]

III. Données paracliniques :

1. Paramètres biologiques à l'admission :

1.1. Répartitions du taux de l'hémoglobine :

La médiane de la valeurs de l'hémoglobine observée chez les patients de notre série était de 14,01 ± 1,43 g/dl avec des intervalle de 10,1 à 16 g/dl (tableau VII).

Au total, 6 patients (18%), tous des hommes, avaient une anémie.

1.2. Répartitions du taux de plaquettes :

La médiane des plaquettes observée chez les patients était de 238 510 /mm³ [16700 - 481000] (tableau VII)..

Le taux des plaquettes était normal chez 29 patients (soit 91% des cas). Une thrombopénie a été notée chez 3 patients (soit 9% des cas) (figure 20).

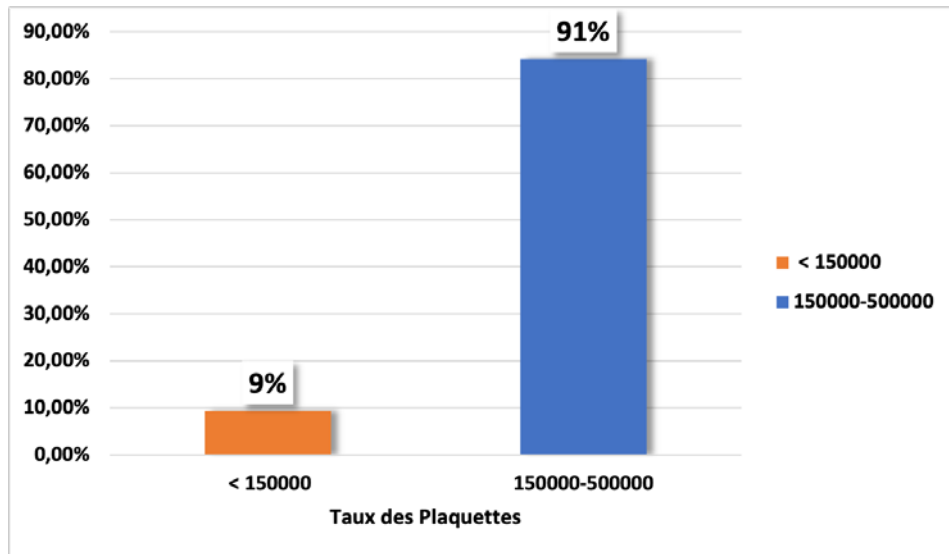


Figure 20 : Répartition des patients selon le taux des plaquettes à l'admission.

1.3. Répartition du taux de leucocytes :

La médiane des leucocytes était de $12950 \pm 1993/\text{mm}^3$ avec des intervalles allant de 2290 à $91500/\text{mm}^3$ (tableau VII).

Le taux des leucocytes était normal chez 27 patients (soit 85% des cas). Une hyperleucocytose a été notée chez 3 patients (soit 9% des cas) de la population étudiée. Une leucopénie a été observée chez 2 patients (soit 6% des cas) (figure 21).

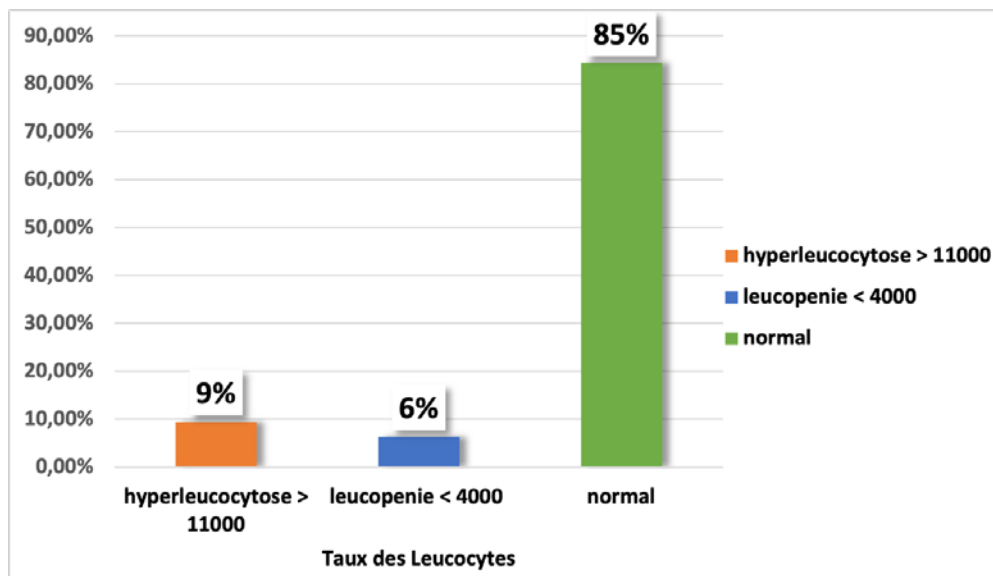


Figure 21 : Répartition des patients selon le taux des leucocytes à l'admission.

1.4. Répartition du taux de neutrophiles :

La médiane des neutrophiles était de $6019 \pm 3.97/\text{mm}^3$ avec des extrêmes allant de 403 à $16468/\text{mm}^3$ (tableau VII).

Le taux des neutrophiles était normal chez 26 patients (soit 82% des cas). Une neutropénie a été retrouvée chez 2 patients (soit 6% des cas). La neutrophilie a été notée chez 4 patients (soit 12% des cas) (figure 22).

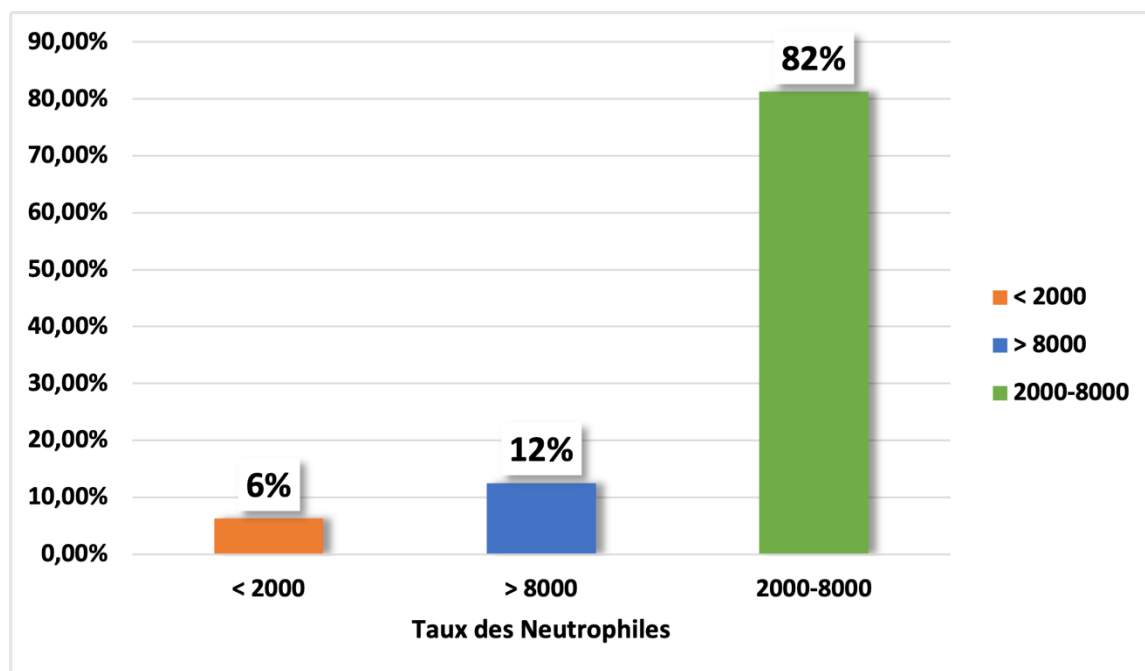


Figure 22 : Répartition des patients selon le taux des neutrophiles à l'admission.

1.5. Répartition du taux des lymphocytes :

La médiane de lymphocytes observée était de $1094 \pm 530/\text{mm}^3$ avec des intervalles allant de 269 à $2390/\text{mm}^3$ (tableau VII).

Le taux des lymphocytes était dans l'intervalle des valeurs normales chez 25 patients (soit 78% des cas). Une lymphopénie a été notée dans 7 patients (soit 22% des cas) (figure 23).

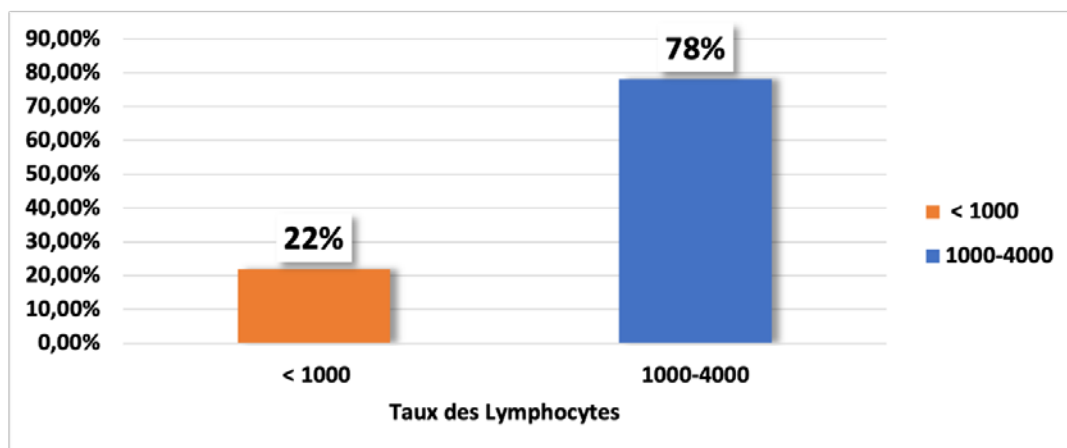


Figure 23 : Répartition des patients selon le taux des lymphocytes à l'admission.

1.6. Ratio NLR :

La médiane du Ratio NLR (Neutrophil - Lymphocyte Ratio) était de 9,53 avec un écart-type de 11,04 et des extrêmes de 0,23 à 30,97 (tableau VII).

1.7. Répartition de la CRP :

La médiane de la CRP observée était de $120,57 \pm 79,89$ mg/l avec des intervalles allant de 16,68 à 362mg/l (tableau VII).

Chez tous les cas étudiés, le taux de la CRP était élevé supérieur à la barre de 6mg/l (figure 24).

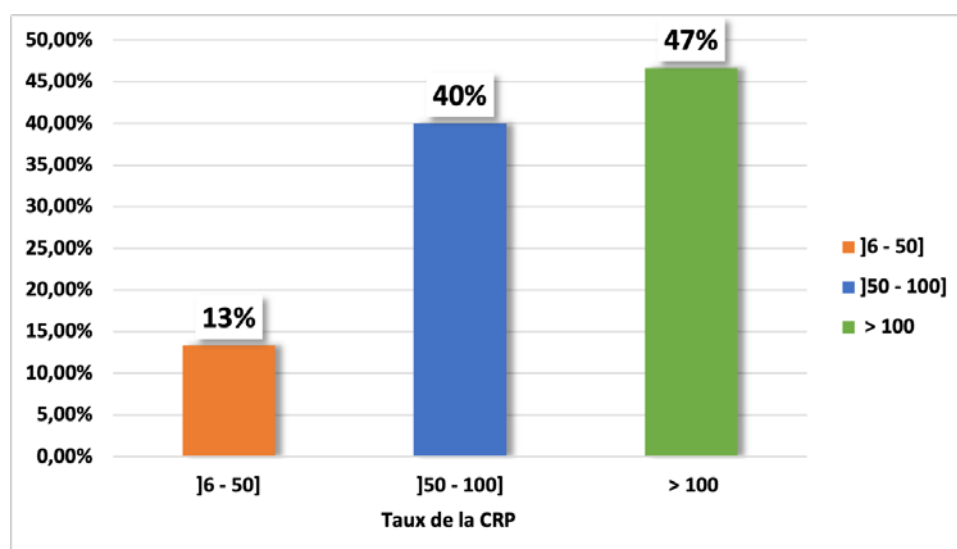


Figure 24 : Répartition des patients selon le taux de CRP à l'admission.

1.8. Répartition de la créatininémie :

La médiane de la créatininémie observée était de $12,7 \pm 3,08$ mg/l avec des intervalles allant de 10,32 à 16,24mg/l (tableau VII).

Une élévation de la créatininémie a été notée chez 1 seul patient.

Tableau VII : Résumé des résultats des paramètres biologique à l'admission .

Paramètres	Moyennes	Intervalles
Hémoglobine (g / dl)	$14,01 \pm 1,43$	[10,1 - 16]
Leucocytes ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	12.95 ± 19.93	[2290 - 91500]
PNN ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	6.01 ± 3.97	[403 - 16468]
Lymphocytes ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	1.09 ± 0.53	[229- 2390]
Ratio NLR	$9,53 \pm 11,04$	[0,23 - 30,97]
CRP (mg/l)	$120,57 \pm 79,89$	[16,68 - 362]
Plaquettes ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	238.51 ± 116	[167 - 481]
Créatininémie (mg/l)	$12,7 \pm 3,08$	[10,32 - 16,24]

2. Paramètres biologiques en réanimation

2.1. Répartition du taux de l'hémoglobine au service de réanimation:

La médiane de la valeur de l'hémoglobine observée était de $13,95 \pm 1,23$ g/dl avec des intervalles allant de 11,2 à 16 mg/dl (tableau VIII).

Une anémie était présente chez 8 patients (soit 25% des cas). Elle était observée chez 18% des hommes contre 7% chez les femmes (figure 25).

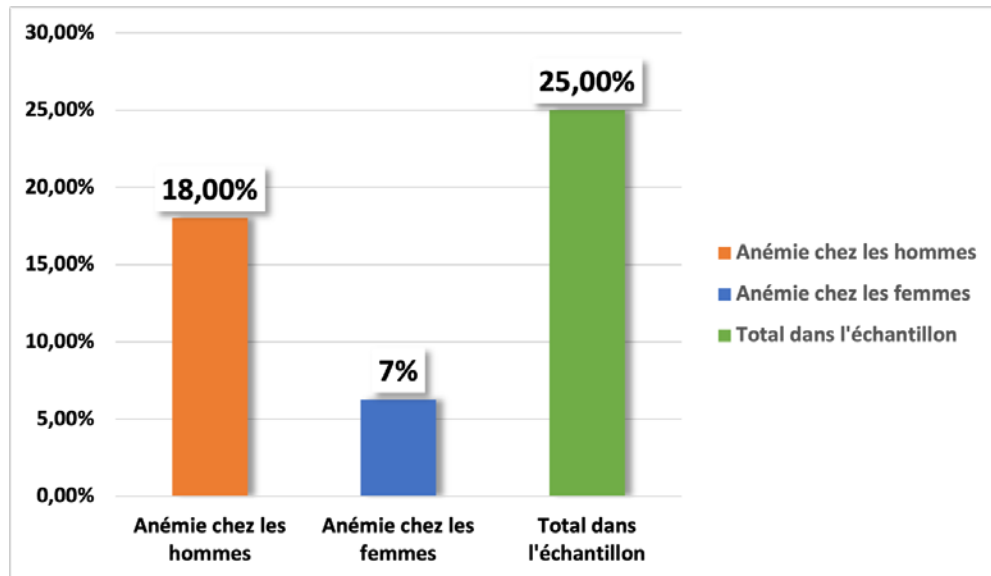


Figure 25 : Répartition des patients en réanimation selon le pourcentage d'anémie.

2.2. Répartition du taux de plaquettes au service de réanimation:

La médiane de la valeurs des plaquettes observée était de $287050 \pm 158490/\text{mm}^3$ avec des intervalles allant de 151000 à $519000/\text{mm}^3$ (tableau VIII).

Le taux du plaquettes était dans les valeurs normales chez 26 patients (soit 81% des cas). Une thrombopénie a été notée chez 4 patients (soit 12% des cas) et 2 patients (7% des cas) présentaient une thrombocytose (figure 26)

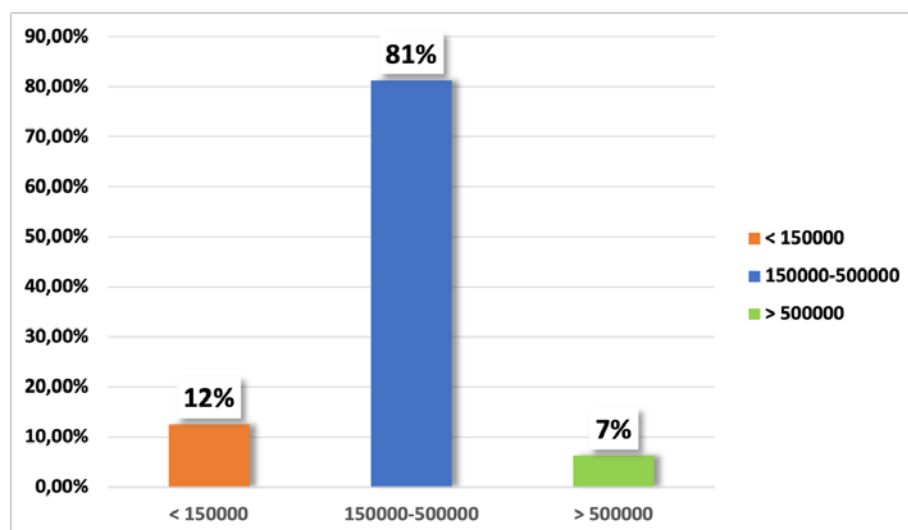


Figure 26 : Répartition des patients selon le taux des plaquettes en réanimation.

2.3. Répartition du taux des leucocytes au service de réanimation:

La médiane des leucocytes observée était de $12433 \pm 4080/\text{mm}^3$ avec des intervalles allant de 6170 à $48800/\text{mm}^3$ (tableau VIII).

Le taux des leucocytes était normal chez 14 des patients (soit 44% des cas) Une hyperleucocytose a été notée chez 18 patients (soit 56% des cas) (figure 27).

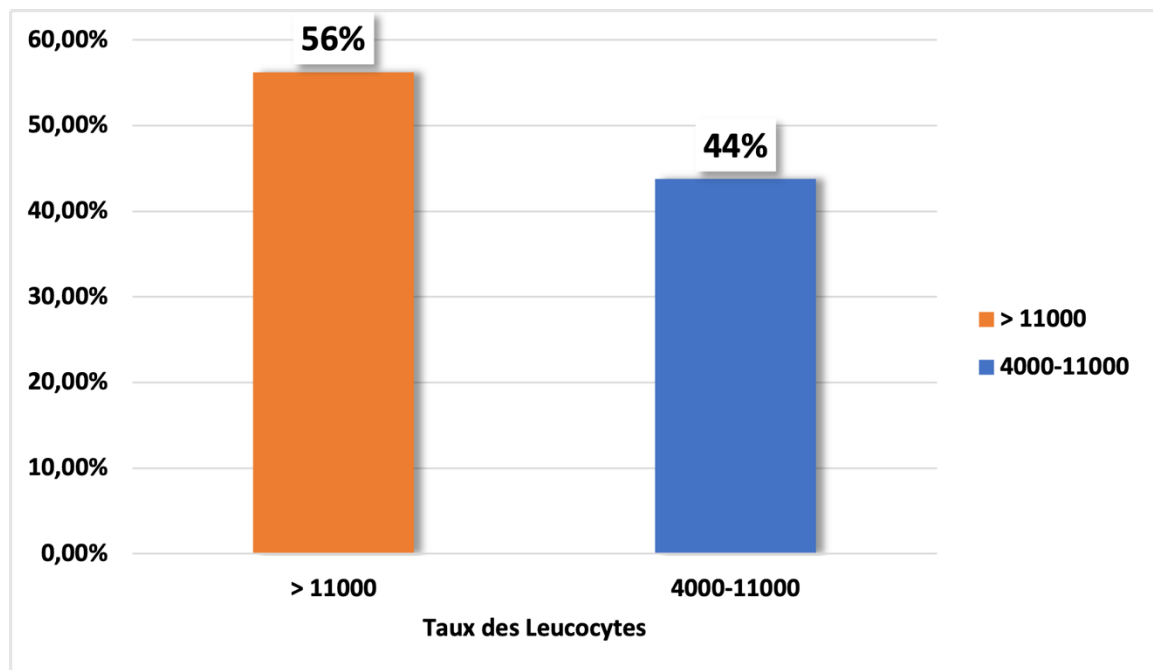


Figure 27 : Répartition des patients selon le taux des leucocytes en réanimation.

2.4. Répartition du taux des neutrophiles au service de réanimation

La médiane de la valeur des neutrophiles observée était de $7644 \pm 11870/\text{mm}^3$ avec des intervalles allant de 2680 à $14683/\text{mm}^3$ (tableau VIII).

Le taux des neutrophiles était normal chez 66% des cas (soit 21 patients). Une neutrophilie a été observée chez 34% (soit 11 patients). Aucun cas de neutropénie n'a été observé (figure 28)

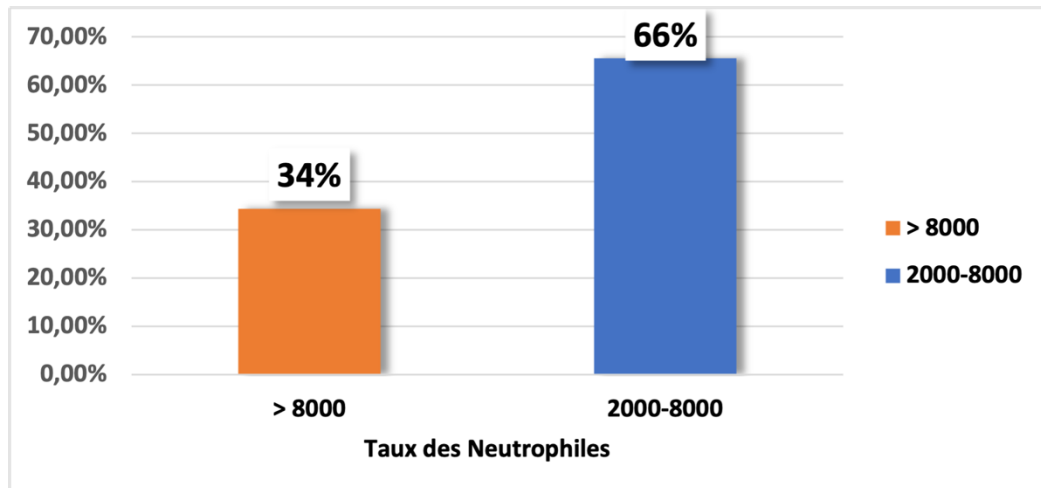


Figure 28 : Répartition des patients selon le taux des neutrophiles en réanimation.

2.5. Répartition du taux des lymphocytes au service de réanimation:

La médiane de la valeur des lymphocytes était de $1002 \pm 420 / \text{mm}^3$ avec des intervalles allant de 123 à $5060 / \text{mm}^3$ (tableau VIII).

Le taux des lymphocytes était normal chez 22% des cas (soit 7 patients). Une lymphopénie a été observée chez 72% des patients (soit 23 patients) et 6% des cas (soit 2 patients) avaient une lymphocytose (figure 29).

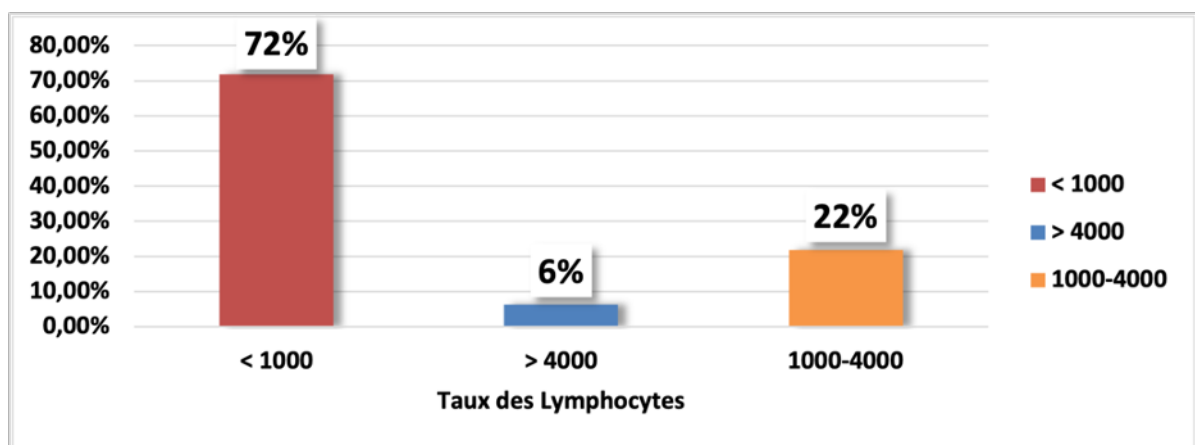


Figure 29 : Répartition des patients en réanimation selon le taux des lymphocytes.

2.6. Répartition du taux de NLR au service de réanimation :

La médiane du Ratio NLR de la population admise au service de réanimation était de 13,76 avec un écart-type de 10,7 et un intervalle de 0,42 à 54,76 (tableau VIII).

2.7. Répartition du taux de la CRP au service de réanimation :

La médiane de la valeur de la CRP était de $207,15 \pm 106,51$ mg/l avec des intervalles allant de 43 à 320mg/l (tableau VIII).

La valeurs de la CRP était élevée chez tous les patients admis en réanimation supérieur à la barre de 6mg/l (figure 30)

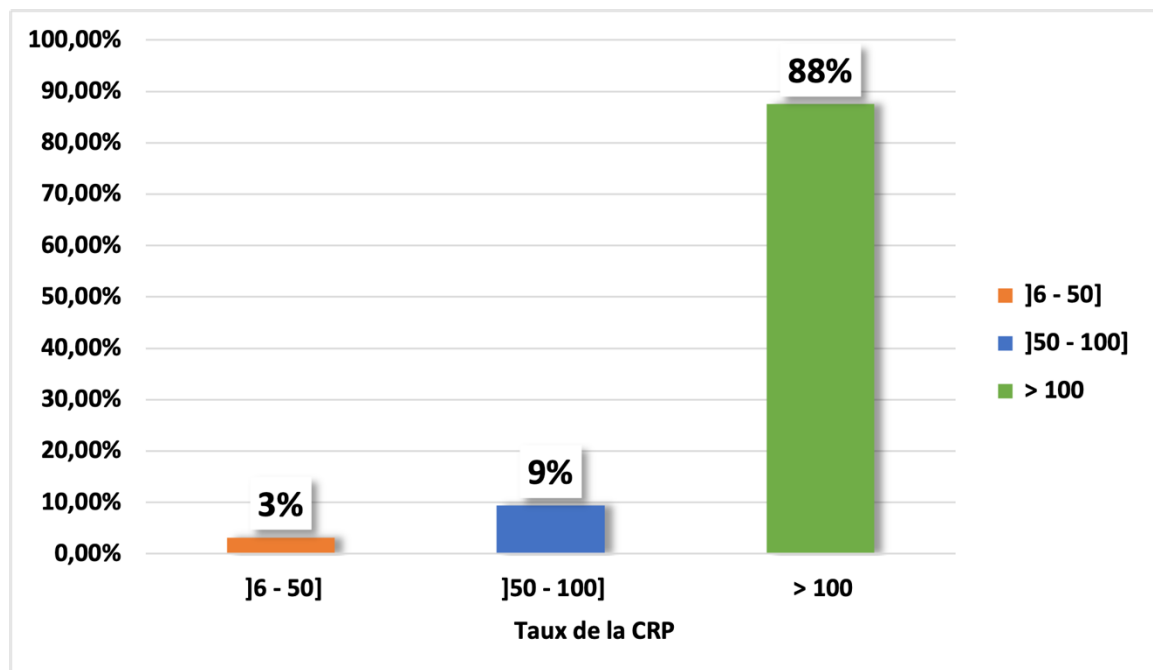


Figure 30 : Répartition des patients en réanimation selon le taux de CRP.

2.8. Répartition du taux de la créatininémie au service de réanimation :

La médiane des valeurs de la créatininémie est de $9,55 \pm 3,50$ mg/l avec des intervalles allant de 4,1 à 17,89mg/l (tableau VIII).

Le taux de la créatininémie était normal chez 96,87%. Il était augmenté chez 1 seul patient (figure 31).



Figure 31 : Répartition des patients en réanimation selon le taux de la créatininémie

Tableau VIII : Résumé des résultats des paramètres biologique en réanimation.

Paramètres	Moyenne/écart-type	Intervalle
Hémoglobine (g / dl)	13,9±1,23	[11,2 - 16]
Leucocytes (x10 ³ / mm ³)	12.54±4.08	[6170 - 48800]
Neutrophiles (x10 ³ / mm ³)	9.95±11.87	[2680- 14683]
Lymphocytes (x10 ³ / mm ³)	0.802±0.42	[123 - 5060]
NLR	13,76±10,7	[0,42 - 54,76]
CRP (mg/l)	207,15±106,51	[43 - 320]
Plaquettes (x10 ³ / mm ³)	263.24±158.49	[151 - 519]
Créatininémie (mg/l)	9,55±3,50	[4,10 - 17,89]

La figure 32 résume Les principales anomalies biologiques retrouvées à l'admission et en réanimation (figure 32).

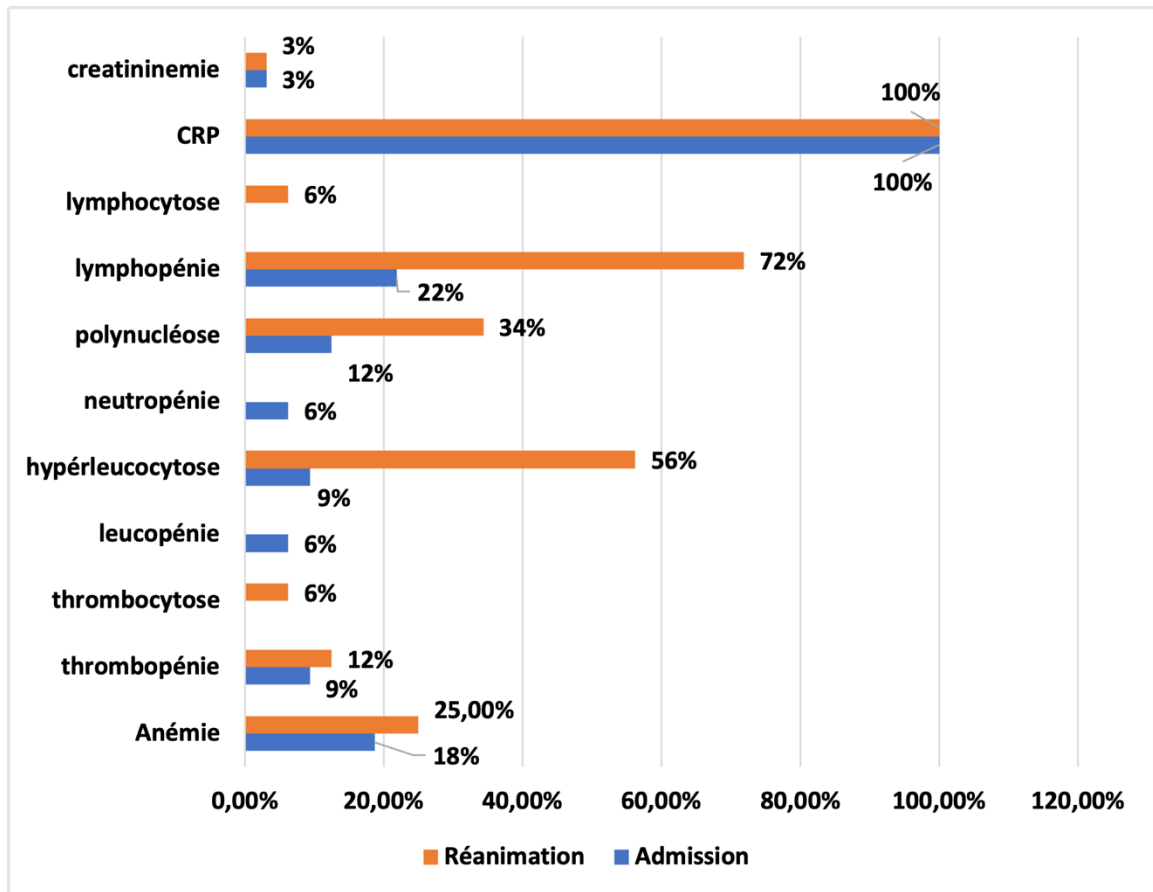


Figure 32 : Graphique illustrant la fréquence des anomalies biologiques à l'admission et en réanimation.

IV. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement non spécifique

1.1. Traitement symptomatique

La prise en charge médicamenteuse de la COVID-19 était basée sur le protocole national [4] elle comportait :

- Vitamine C : 2 g/j,
- Zinc 45 mg en 2 prises /j,
- Vitamine D : 25000IU/semaine,

- acide acétylsalicylique : 160 mg/j,
- Hydroxy chloroquine : 200mg, deux prises /j,
- Azithromycine : 500mg le premier jour puis 250 mg/j de j2 à j7.
- un anticoagulant à dose préventive ou curative selon les cas,
- et une éventuelle antibiothérapie selon l'état clinique et biologique.

1.2. Oxygénothérapie

L'oxygénothérapie a été prescrite chez tous les patients à faible débit sous masque à haute concentration débit de 15l/min, 3 patients ont bénéficié d'un dispositif endo trachéal par voie orale.

2. Traitement spécifique

2.1. Corticothérapies et Immunothérapies :

Au total 25 patients (78% des cas) ont reçu des bolus de méthylprednisolone.

20 patients ont reçu la méthylprednisolone soit en une séquence de 3 bolus de 500 mg/j pendant 3 jours dans le cas de 16 patients soit 64% des cas ; soit deux séquences de 3 bolus avec une moyenne d'intervalle de 7 jours dans le cas de 4 patients (16% des cas) (figure 33).

La corticothérapie était associée à l'immunothérapie chez 05 patients (20%) qui ont reçu le Tocilizumab à dose de 600 mg/j pendant 2 jours de suite en perfusion d'une heure. La moyenne de l'intervalle entre la première séquence des bolus de méthylprednisolone et le Tocilizumab était de 2,4 jours (figure 33).

Enfin, 07 patients (21,87%) n'ont reçu ni corticothérapie ni immunothérapie (figure 33).

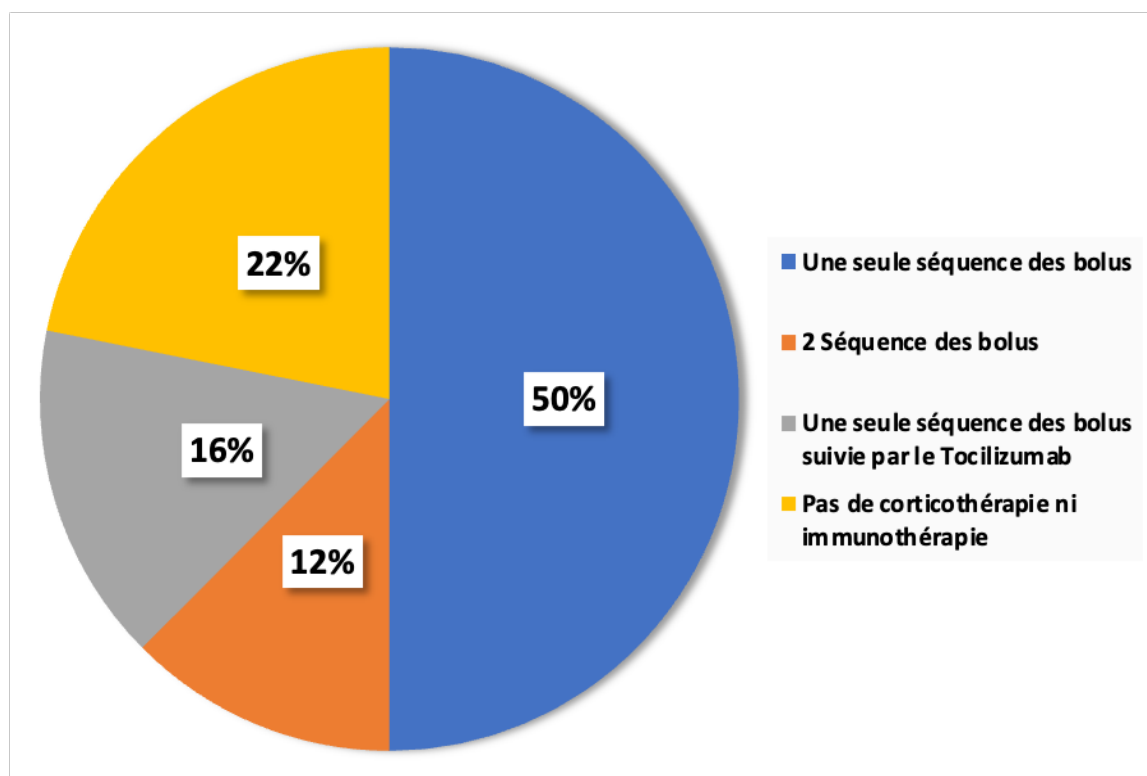


Figure 33 : Répartition des patients selon le traitement.

V. Profil évolution

1. Durée d'hospitalisation

Dans notre série, la durée médiane d'hospitalisation était de $9,5 \pm 3,4$ jours avec des intervalles allant de 3 à 20 jours (tableau IX).

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

Durée d'hospitalisation	Nombre	Pourcentage (%)
≤ 5 jours	5	16%
5 - 10 jours	13	40%
≥ 10 jours	14	44%

2. Taux de mortalité

Dans notre étude 22 patients soit 69% des admis en réanimation ont évolués favorablement et 10 patients ont eu une évolution défavorable vers le décès. Le taux de mortalité est de 31% (figure 34).

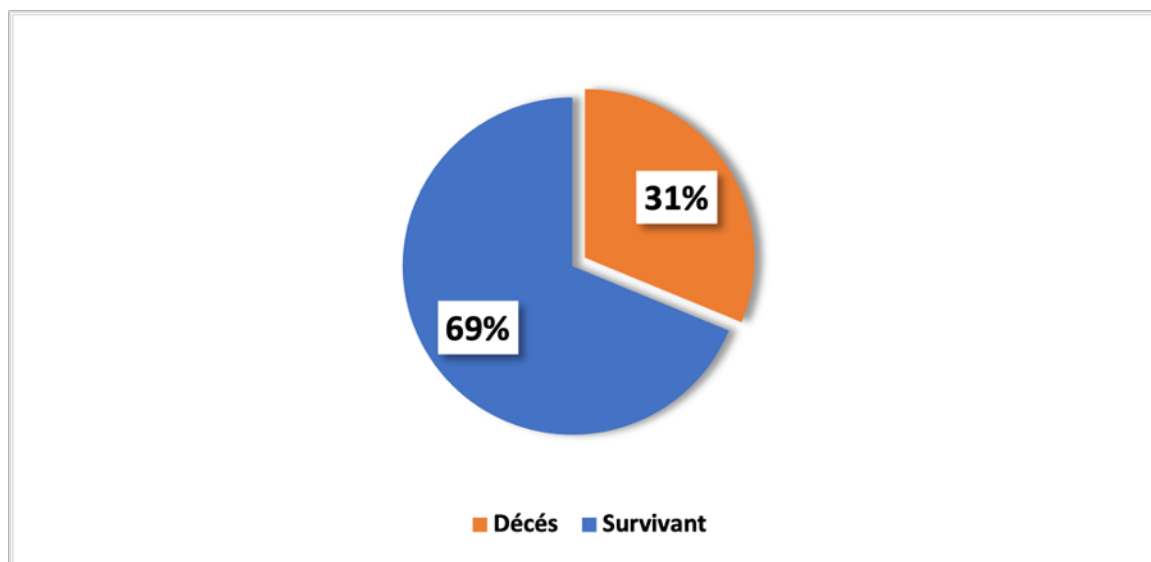


Figure 34 : Répartition des patients selon l'évolution.

3. Répartition des survivants selon l'état de sortie :

Dans notre étude, les 22 patients ayant eu une évolution favorable sont sortis sans oxygénothérapie à domicile (OAD) dans 14 cas soit 64% des patients et sous OAD dans 8 cas soit 36% des patients. Ces derniers ont gardé comme séquelle une fibrose pulmonaire (figure 35).

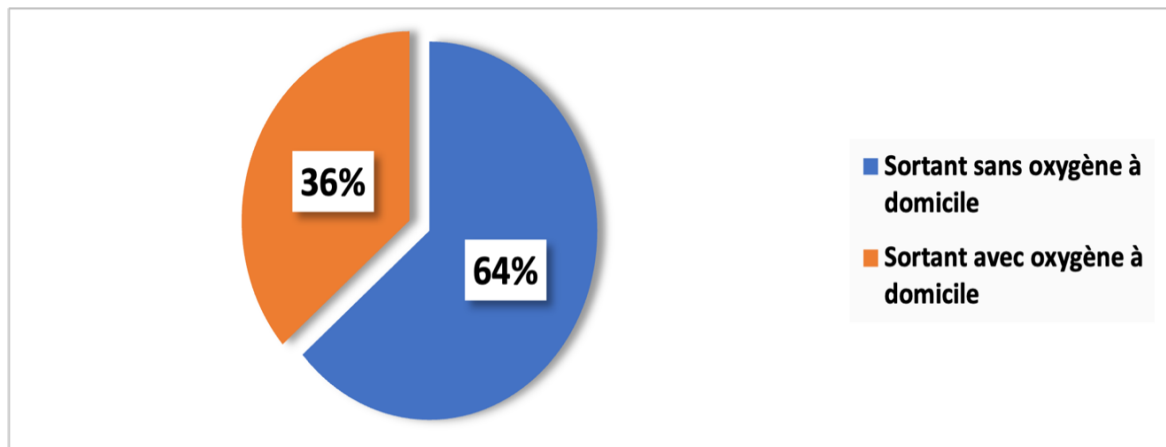


Figure 35: Distribution des survivants selon l'état de sortie.

4. Complications :

Dans notre série, 5 patients soit 15% des cas ont présenté des complications : thromboemboliques chez 3 patients soit 9% des cas, une complication par choc hémorragique (3% des cas) et une complication infectieuse (3,12% des cas) (figure 36).

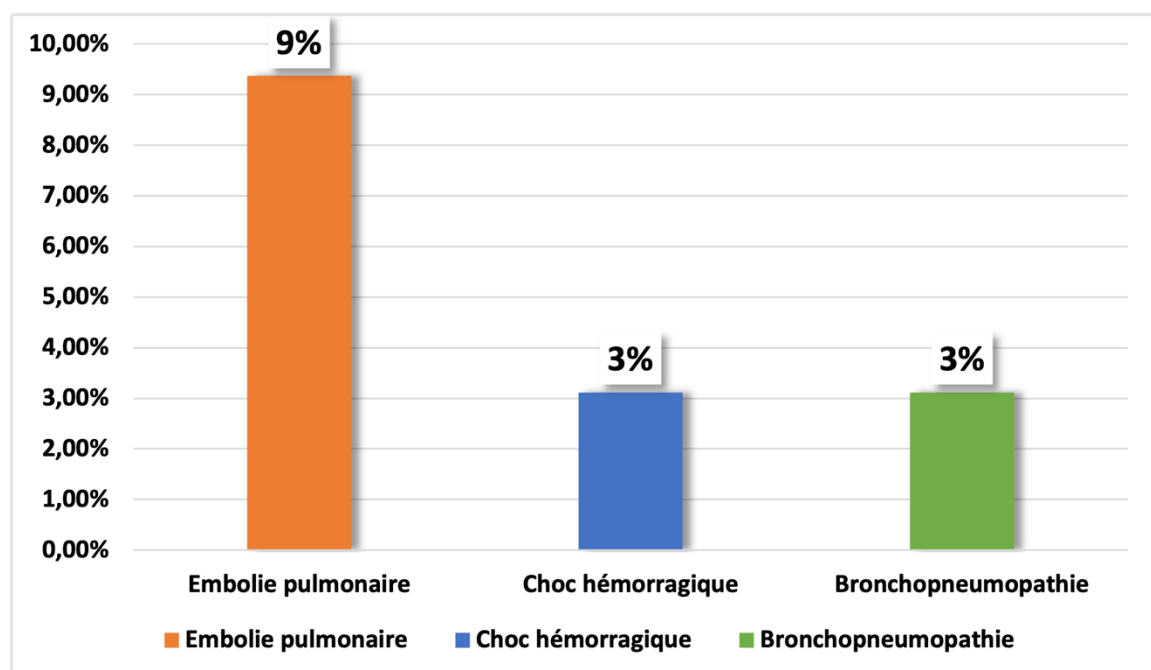


Figure 36: Répartition des patients selon les complications.

5. Évolution de la CRP et du taux de lymphocytes durant l'hospitalisation

5.1. CRP :

Dans notre série, l'analyse de l'évolution de la CRP selon les groupes des survivants et des décédés montre :

chez les survivants, la valeurs de la CRP a été marquée par une décroissance rapide en 4 à 5 jours de plus que la moitié de sa valeur initiale soit 87,4% de la valeur maximale (222,18mg/l).

Alors que dans le cas du groupe des patients décédés, la décroissance était plus progressive en 9 à 10 jours de 64,92% de sa valeur maximale (189,19mg/l)

5.2. Lymphocytes :

Dans notre étude l'évolution du nombre des lymphocytes a été marquée par une croissance rapide et importante allant de 499,44/mm³ jusqu'à 2088/mm³ soit 76,08% de la valeur du départ dans le groupe des survivants comparé à celle du groupe des patients décédés où le taux des lymphocytes a marqué une ascension plus progressive et moins importante allant de 683,65/mm³ jusqu'à 1492,43mm³ soit 54,19% de la valeur initiale. (figure 37).

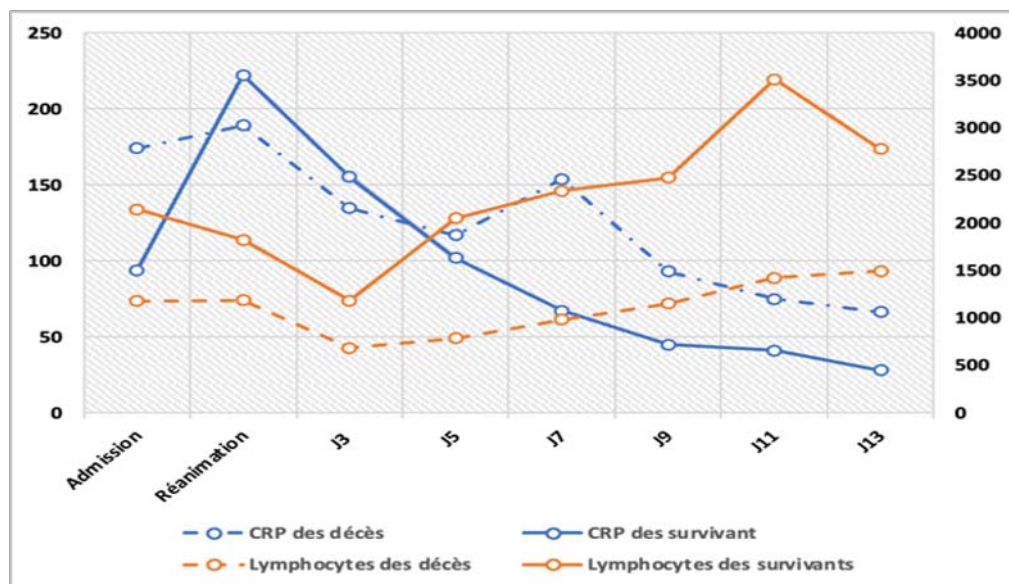


Figure 37 : Graphique illustrant l'évolution de la CRP et du taux des lymphocytes chez les patients décédés et les survivants.

6. Évolution biologique selon le choix thérapeutique:

Dans notre étude, l'administration des bolus de méthylprednisolone était sous la dépendance des facteurs clinico-biologiques à savoir la désaturation en oxygène, le taux élevé du CRP et la lymphopénie majeure.

Pour avoir une comparaison de l'évolution de la CRP et du taux des lymphocytes selon le profil thérapeutique, nous avons réalisé des courbes de la moyenne de la CRP et des lymphocytes des patients durant leur hospitalisation.

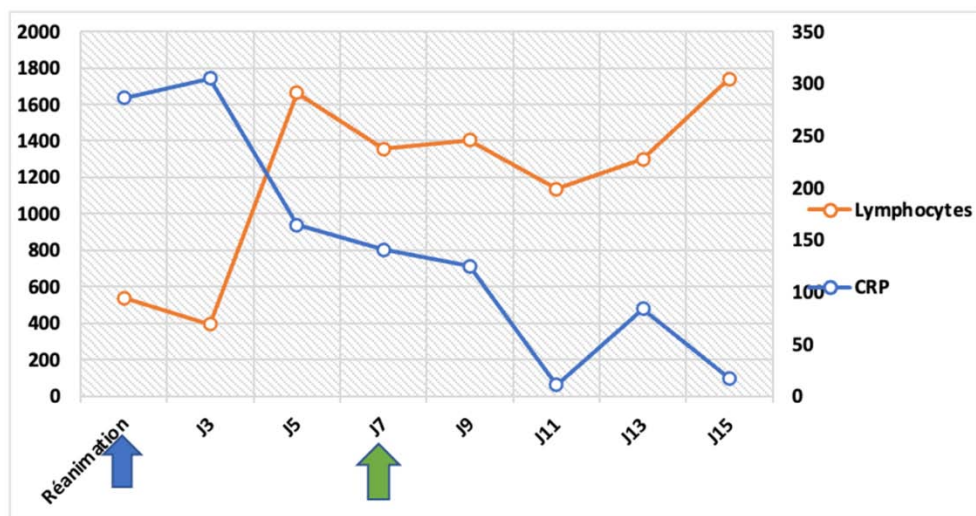


Figure 38 : Graphique illustrant l'évolution des moyennes du CRP et le taux des lymphocytes chez les patients sous méthylprednisolone.

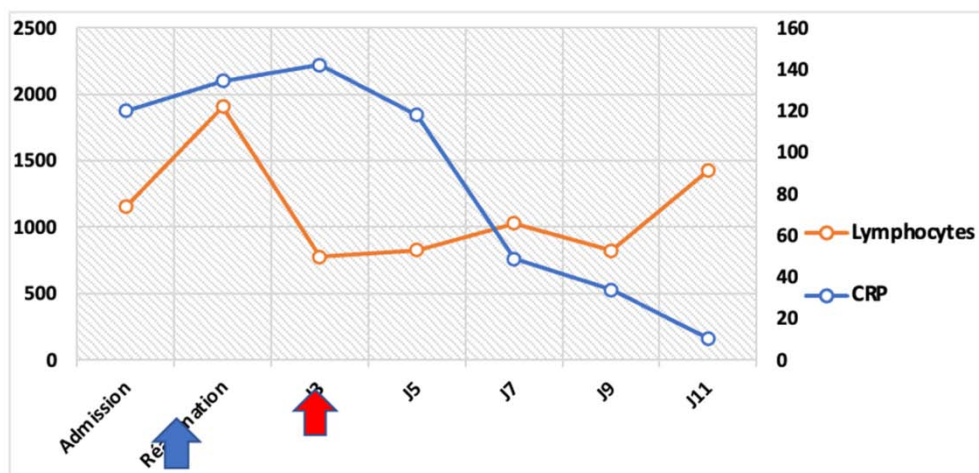


Figure 39 : Courbe représentative de l'évolution des moyennes de la CRP et du taux des lymphocytes des patients sous Tocilizumab.

La courbe de la figure 38 montre respectivement des chiffres initiaux de la CRP et de la lymphopénie de 305mg/l et 538,5/mm³. Après la première séquence des bolus (flèche bleu), on constate une diminution remarquable de taux de CRP qui est passé de 305mg/l à 140,75mg/l et une élévation de taux des lymphocytes qui est passé de 538,5/mm³ à 1355/mm³. Après, la deuxième séquence des bolus (la flèche verte), les taux du CRP ont reconnu une chute massive passant de 140,75 à 17,1mg/l soit 87,85% de la valeur initiale et le taux des lymphocytes a augmenté passant de 1355/mm³ à 1740,5/mm³ soit 22,14% de la valeur initiale.

Dans notre étude, les patients n'avaient pas tous reçu le Tocilizumab. Ceci est expliqué en premier par le coût élevé du traitement (et non couvert par la mutuelle) et la disponibilité aléatoire de cet immun modulateur dans les pharmacies ; ce qui l'a rendu presque inaccessible.

5 patients ont reçu le Tocilizumab après l'échec de la première séquence des bolus de méthylprednisolone.

Malgré la première séquence des bolus (la flèche bleu) les chiffres du CRP restent toujours élevés accompagné d'un taux des lymphocytes bas (141,7mg/l pour la CRP et 774,8/mm³ pour le taux des lymphocytes).

L'administration du Tocilizumab (la flèche rouge) a été suivie par une chute de taux de la CRP de 141,7mg/l à 10,4mg/l soit un pourcentage de 92,6% et une élévation du taux des lymphocytes de 774,8/mm³ à 1424/mm³ soit un pourcentage de 45,58% (figure39).

Études analytiques

I. Études bi variées

la variable d'intérêt était l'évolution (favorables /défavorable). Les patients sortant sans oxygène à domicile sont considérés ayant une évolution favorable alors que les patients décédés ou sortants sous oxygène à domicile ont été considéré comme ayant une évolution défavorable.

1. Analyses des variables qualitatives

Tableau X : Tableau résumant les résultats des paramètres épidémiologiques.

			Évolution		p-value
			Favorable	Défavorable	
Sexe	Homme	Effectifs	9	17	0,483
		%	34,61%	65,38%	
	Femme	Effectifs	3	3	
		%	50%	50%	
Délai d'apparition Des symptômes respiratoire	Inferieur à 5 jours	Effectifs	6	12	0,169
		%	33,33%	66,66%	
	Entre 5 - 10 jours	Effectifs	4	8	
		%	33,33%	66,66%	
	Supérieur à 10 jours	Effectifs	2	0	
		%	100%	0%	
IMC	Inferieur à 30kg/m ²	Effectifs	12	14	0,154
		%	46,15%	53,84%	
	Supérieur à 30kg/m ²	Effectifs	3	3	
		%	50%	50%	
Comorbidités	HTA	Effectifs	2	2	0,656
		%	50%	50%	
	Diabète	Effectifs	3	7	
		%	30%	70%	
	Diabète + HTA	Effectifs	3	3	
		%	50%	50%	
	Asthme	Effectifs	0	1	
		%	0%	100%	
	BPCO + coronarien	Effectifs	0	1	
		%	0%	100%	
	Diabète + HTA + coronarien	Effectifs	1	0	
		%	100%	0%	
Aucun	Effectifs	3	6		
	%	33,33%	66,66%		
Durée d'hospitalisation	Inferieur à 7 jours	Effectifs	3	2	0,173
		%	60%	40%	
	7 - 14 jours	Effectifs	9	14	
		%	39,13%	60,86%	
	Supérieur à 14 jours	Effectifs	0	4	
		%	0%	100%	

Selon notre étude le sexe, l'IMC, le délai d'apparition des symptômes, les comorbidités et la durée d'hospitalisation ne constituent pas des facteurs prédictifs de risque de mortalité chez les patients présentant une COVID-19 grave (tableau X).

2. Analyse bi variée des variables quantitatives

2.1. Paramètres épidémiologiques et cliniques

Pour l'étude bi variée de l'âge, de la SpO₂, de la fréquence respiratoire, de la glycémie capillaire (dextro) et de la fréquence cardiaque. On a opté pour la variable d'intérêt (décédés/favorables); les patients survivants sortant indifféremment avec ou sans oxygénothérapie à domicile ont été considérés ayant une évolution favorable.

Tableau XI : Résumé des résultats des paramètres cliniques.

		Évolution		P-value
		Favorables	Décédés	
Âge	Effectif	21	11	0,008*
	%	65,62%	34,37%	
SpO ₂	Effectifs	22	10	0,489
	%	68,75%	31,25%	
Fréquence respiratoire	Effectifs	22	10	0,327
	%	68,75%	31,25%	
Fréquence cardiaque	Effectifs	21	11	0,370
	%	65,51%	34,48%	
Dextro	Effectifs	20	10	0,965
	%	65,62%	31,25%	

Dans notre étude, seul l'âge (supérieur à 60,5ans) constitue un facteur prédictif de risque de mortalité chez les patients COVID-19 grave (tableau XI).

2.2. Paramètres biologiques

Tableau XII : Résumé des résultats des paramètres biologiques.

	Moyennes	Écart-type	P-value
Leucocytes($10^3/mm^3$)	12.54	4.08	0,004*
L'hémoglobine(g/dl)	13,9	1,23	0,546
Plaquettes($10^3/mm^3$)	263.24	158.49	0,646
Lymphocytes($10^3/mm^3$)	0.80	0.42	0,0001*
Neutrophiles($10^3/mm^3$)	9.95	11.87	0,586
NLR	13,76	10,70	0,047*
CRP (mg/l)	207,15	106,51	0,0001*
Créatininémie(mg/l)	9,55	3,50	0,329

Selon le tableau XII les taux élevés de la CRP, le ratio NLR et de nombre de leucocytes avaient une association significative avec la sévérité de la maladie.

La lymphopénie est associée à la sévérité de la maladie.

Dans la partie suivante nous avons exclue l'âge ($p=0,008$) et les biomarqueurs ayant ($p>0,001$) tel que le ratio NLR ($p=0,047$), les leucocytes ($p=0,004$), l'hémoglobines ($p=0,546$), les neutrophiles ($p=0,586$), les plaquettes($p=0,646$) à cause de la faible corrélation entre ces facteurs et la sévérité de la maladie.

II. Études de la sensibilité et la spécificité de la CRP et le taux de lymphocytes

Pour étudier la spécificité et la sensibilité des deux biomarqueurs, on a utilisé la courbe ROC. Celle-ci a permis de préciser l'aire sous la courbe de chaque élément , appelée « AUC ».

L'AUC de la courbe du biomarqueur étudié doit être supérieur ou égal à 0.5 afin que celui-ci soit performant. Ainsi, plus la valeur de l'AUC est proche de 1 plus le test étudié est performant.

Dans notre étude, les AUC calculées sont pour la CRP : 0,958 et pour les lymphocytes : 0,975 (figure 40,41).

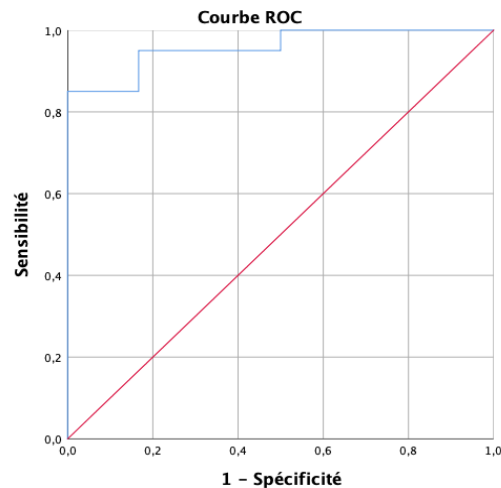


Figure 40 : Courbe ROC de la CRP.

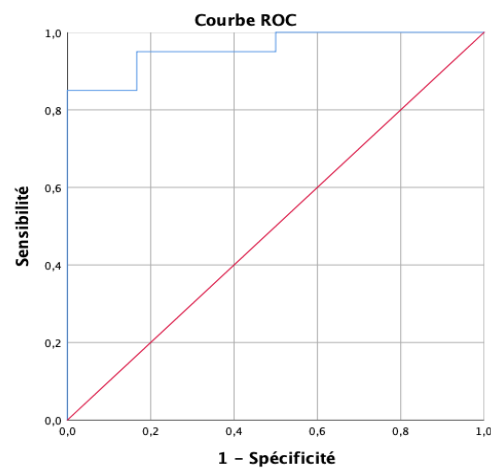


Figure 41: Courbe ROC des lymphocytes.

Les seuils optimaux prédictifs de la sévérité retrouvés grâce à l'analyse de la courbe ROC sont (figure 40,41):

- La valeur de 147mg/l pour la CRP avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 83,3%. En d'autres termes, un patient dont la CRP a une valeur supérieure au seuil prédit (147mg/l), est susceptible de présenter une forme sévère de la COVID-19.
- Et la valeur de 807/mm³ pour les lymphocytes avec une sensibilité de 91,7% et une spécificité de 95%. En d'autres termes, un patient dont le taux de lymphocytes à une valeur inférieur au seuil prédit est susceptible de présenter une forme sévère de COVID-19.

III. Étude de la corrélation entre la CRP, le taux de lymphocytes et la clinique

Pour étudier la corrélation entre la CRP , le taux des lymphocytes et la sévérité clinique de la maladie , on a choisi la désaturation comme facteur représentatif de la sévérité clinique.

Tableau XIII : Tableau illustrant la corrélation entre les valeur seuil de la CRP et le taux des lymphocytes et la sévérité clinique chez les patients COVID-19.

	CRP(mg/l)				Lymphocytes(/mm ³)			
	> 147		< 147		< 807		>807	
	N	%	N	%	N	%	N	%
SpO ₂ >90%	6	18,75%	3	9,37%	5	15,62%	4	12,5%
SpO ₂ <90%	12	37,5%	11	34,37%	15	46,87%	8	25%
p-value	0,457				0,612			

Dans notre étude et selon les résultats présentés dans le tableau XIII, il n'existe pas de corrélation significative entre le taux des deux biomarqueurs et la sévérité clinique de l'infection COVID-19.

IV. Déterminer le risque relatif (odds ratio) de la CRP et du taux des lymphocytes :

L'odds ratio s'interprète de façon similaire au risque relatif . Un odds ratio de 1 correspond à l'absence d'effet. En cas d'effet bénéfique, l'odds ratio est inférieur à 1 et il est supérieur à 1 en cas d'effet délétère. Plus l'odds ratio est éloigné de 1, plus l'effet est important. Le risque relatif (odds ratio) de la CRP : OR=4,8; IC= [0,82 - 27,96]. Pour les lymphocytes, il est de : lymphocytes OR=9; IC= [0,96 - 83,58] (tableau XIV).

Les valeurs sont supérieures à 1, on peut ainsi conclure que la CRP et le taux de lymphocytes au seuil définis plus haut sont des facteurs de risques de gravité de l'infection à Sars-Cov2 (tableau XIV).

Tableau XIV: Tableau récapitulatif des paramètres analytiques de la CRP et des lymphocytes.

	Valeurs optimaux prédictifs	Se.	Sp.	OR	IC	AUC	P
CRP	147mg/l	95%	83,3%	4,8	[0,82 - 27,96]	0,958	< 0,0001
Lymphocytes	807/mm ³	91,7%	95%	9	[0,96 - 83,58]	0,975	< 0,0001



DISCUSSION



L'état de connaissance actuelle

I. La COVID-19

1. Définition :

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie respiratoire qui peut se propager d'une personne à une autre. Cette maladie infectieuse est une zoonose, dont l'origine est encore débattue. Elle a été identifiée pour la première fois lors d'une enquête sur une épidémie à Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagé à travers le monde pour devenir la première pandémie causée par un coronavirus. D'abord nommé 19-nCoV, et par la suite, le 11 février 2020, cette maladie a été renommée COVID-19 par l'OMS, abréviation de Corona Virus Disease 2019 [1]

Au Maroc, en septembre 2021, 872 351 cas ont été isolés, 807 433 guéris et 12 819 sont décédés [2]

2. Origine :

L'origine du SARS-Cov2 n'est pas entièrement comprise. Le coronavirus est particulièrement fréquent chez les chauves-souris, et le SRAS-Cov2 à 96% d'homologie avec cette espèce. Ils ne franchissent qu'occasionnellement la barrière des espèces pour infecter les humains (figure 44). Les chercheurs pensent que la propagation se fait par l'intermédiaire de l'hôte intermédiaire : le pangolin, qui a une similitude à 91 % avec SARS-Cov2[2].








Virus (Disease)	Origin Virus	Intermediate host	Host
SARS-CoV-1 (SARS 2002)	 SARS-like Bat-CoV	 Civet Cat	 Humans
MERS-CoV (MERS 2012)	 SARS-like Bat-CoV	 Camel	
SARS-CoV-2 (COVID 2019)	 BaT-CoV RaTG13	 Pangolin (could be origin as well [Pangolin-CoV])	

figure 44: Résumé du réservoir naturel, de l'hôte intermédiaire et de la cible des principaux coronavirus.

II. Agent Pathogène :

1. Définition :

Le 7 janvier 2020, une analyse moléculaire a révélé que l'agent pathogène était un nouveau type de coronavirus. Dans une déclaration du Groupe de recherche sur les coronavirus de la Commission internationale de taxonomie des virus, qui est chargée de formuler la classification officielle des virus et de nommer la taxonomie de la famille des coronavirus (taxonomie), il a été officiellement confirmé que le virus était lié à une infection aiguë sévère. Le SRAS-Cov2 est le virus qui cause la COVID-19. Compte tenu de la forte homologie entre le SRAS-Cov2 et d'autres virus de type SRAS trouvés chez les chauves-souris.[3]

2. Classification :

Le SARS-Cov2 est un virus à ARN classé selon le schéma taxonomique suivant :

- Domaine : Riboviria.
- Ordre : Nidovirales.
- Sous ordre : Coronavirineae.

- Famille : Coronaviridae.
- Sous famille : Orthocoronavirinae.
- Genre : Béta coronavirus.
- Sous genre : Sarbecovirus.
- Espèce : SARS-CoV.

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

3. Morphologie du SARS-Cov2 :

Les coronavirus sont des particules enveloppées, pléomorphes ou sphériques, associées à un ARN simple brin positif, non segmenté, ont une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S. Au microscope électronique, les virions des coronavirus ont de gros péplomères qui le font ressembler à une couronne, d'où le nom corona, qui signifie « couronne » (figure 45).

Les protéines virales importantes sont la protéine nucléocapside (N), la glycoprotéine membranaire (M) et la glycoprotéine de pointe (S).

Le SARS-Cov2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'hémagglutination (HE) [4].

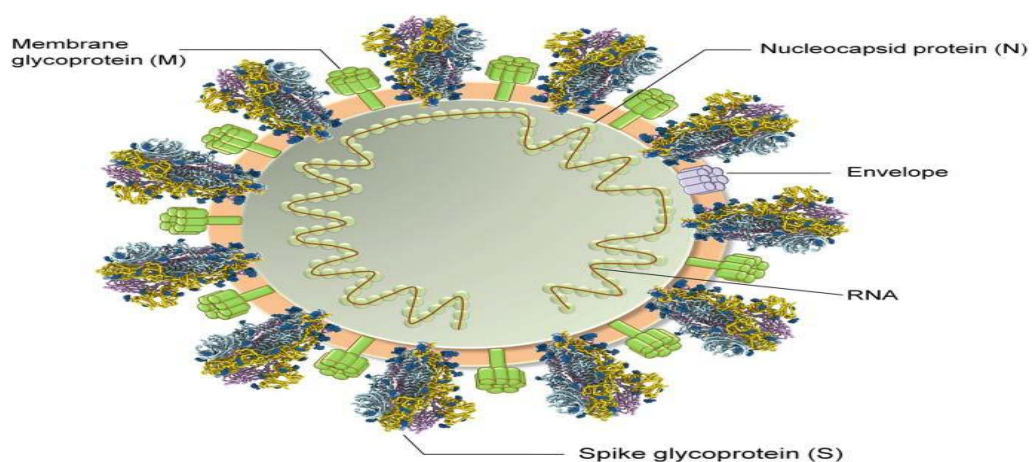


Figure 45 : Aspect des particules infectieuses des coronavirus

Le SARS-Cov2 possède des protéines virales de surface, à savoir la glycoprotéine de pointe (S), qui assure l'interaction avec le récepteur de surface cellulaire ACE2.

La glycoprotéine de la membrane virale (M) et l'enveloppe (E) du SRAS-Cov2 sont intégrées dans une bicouche lipidique dérivée de la membrane de l'hôte qui encapsule la nucléocapside hélicoïdale comprenant l'ARN viral.

4. Génome du SARS-Cov2 [5] :

Le génome des coronavirus est une molécule d'ARN simple brin de sens positif (+ ssARN) (qui peut donc être directement traduit en protéine). La taille du génome varie entre 27 et 32 kb, l'un des plus grands virus à ARN connus. Le génome du SARS-Cov2 comprend environ 30 000 nucléotides organisés en gènes spécifiques codants pour des protéines structurales et des protéines non structurales (Nsps).

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral codent pour un vaste gène réplicase (ORF1a/b), qui sera traduit deux poly protéines, pp1a et pp1b, par la suite sera clivé en 16 protéines non structurales (NSP) indispensable à la réplication virale.

Le tiers restant du génome code pour les protéines de structure et des protéines accessoires dont :

- La glycoprotéine de surface (S), responsable de la reconnaissance des récepteurs des cellules hôtes.
- Les protéines membranaires (M), responsables de la mise en forme des virions.
- Les protéines d'enveloppe (E), responsables de l'assemblage et de la libération des virions.
- Les protéines de la nucléocapside (N) sont impliquées dans l'empaquetage du génome de l'ARN et des virions et jouent un rôle dans la pathogénicité en tant qu'inhibiteur de l'interféron (IFN).

En plus des quatre principales protéines structurales, il existe des protéines structurales et accessoires spécifiques à l'espèce, telles que la protéine HE, la protéine 3a / b et la protéine 4a / b (figure 46).

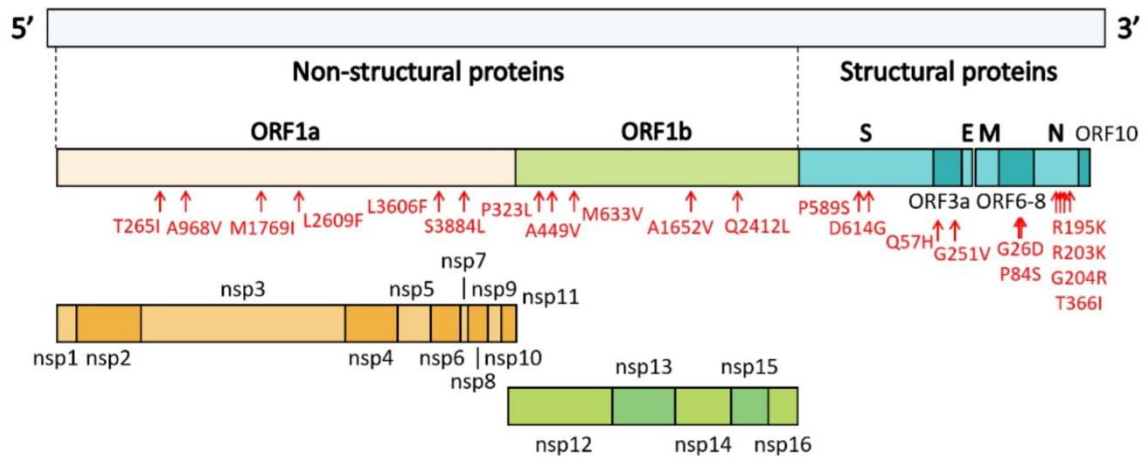


Figure 46 : Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus de clade A (HCoV-OC43)

5. Mode d'action

Le SARS-Cov2 infecte principalement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II, où il se lie au récepteur de surface, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la glycoprotéine S située à sa surface. Lorsque la glycoprotéine S se lie à l'ACE2, le clivage de la protéine trimère S est déclenché par la protéase transmembranaire sérine 2 associée à la surface cellulaire (TMPRSS2). La glycoprotéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 détermine la gamme d'hôtes et le tropisme cellulaire et facilite l'attachement viral aux cellules - cibles. La sous-unité S2 est une unité qui intervient dans la fusion des membranes virales et cellulaires, assurant l'entrée virale par endocytose[6].

La fusion entre les membranes cellulaires et virales libère l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire où se met en place la réplication du virus.

Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le virus va détourner la machinerie cellulaire de production de protéines au profit de la synthèse de ses propres composants. L'ARN viral se traduit par les ribosomes. Ce processus met en jeu les ARN de transferts cellulaires (ARNt) qui mettent en correspondance un « codon » de trois nucléotides et un acide aminé donné (figure 47).

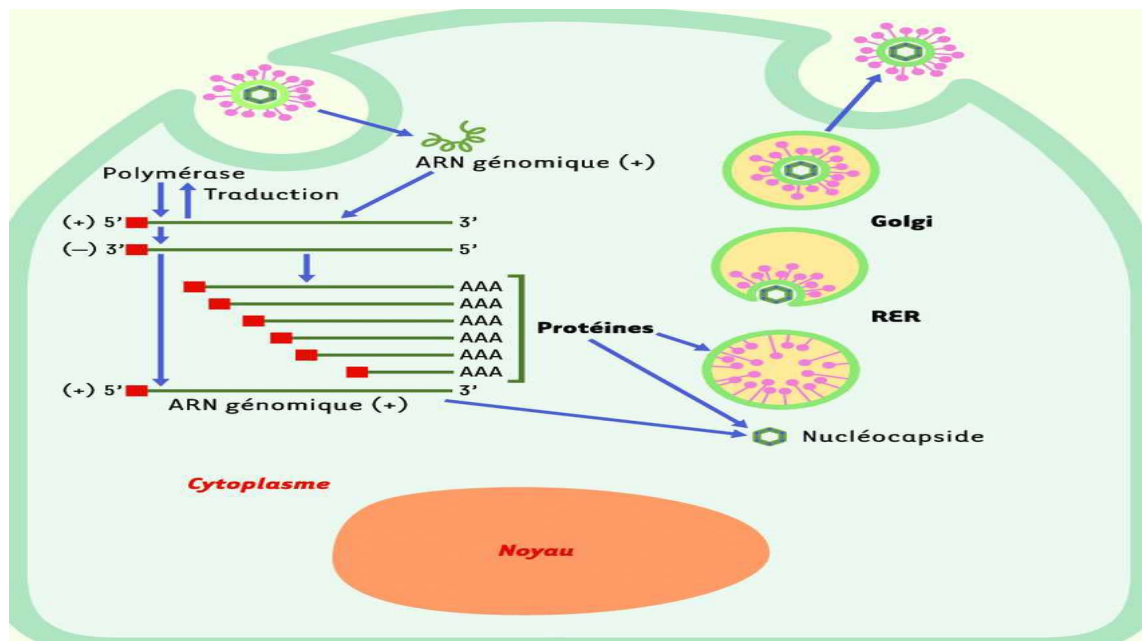


Figure 47 : Ensemble du processus de réplication virale dans la cellule .

III. Épidémiologie du COVID-19 dans le monde :

A la fin de l'année 2019, le SARS-Cov2 a causé un groupe de cas de pneumonie à Wuhan, une ville chinoise, dans la province chinoise de Hubei.

En date du 23 janvier 2020, 581 cas avaient été confirmés. Ils étaient tous localisés en Asie ou aux États-Unis. Dans l'ensemble, 17 personnes étaient décédées à cause du virus. Les autorités chinoises avaient émis des restrictions de déplacement à Wuhan, notamment en annulant des vols, des trains et en suspendant les autobus, les métros et les traversiers.

Le 11 mars 2020, avec plus de 121 000 cas rapportés, l'OMS a officiellement déclaré que l'épidémie de la COVID-19 était maintenant considéré comme une pandémie mondiale.

La maladie progressivement saisie le monde entier ; l'épicentre de pandémie s'est propagé plus tard de la ville de Wuhan vers l'Europe et l'USA, et qui ont été par la suite les pays les plus durement touchés par cette dernière.

En date du 02 octobre 2021, 234 611 086 cas de COVID-19 ont été confirmés et plus de 4 796 700 personnes en sont décédées. La plupart des cas de COVID-19 et des décès dus à cette maladie surviennent en Amérique suivi par l'Inde, Brésil et le Royaume Uni.

Aux États-Unis, le premier cas a été identifié en Amérique du Nord remonte au 22 janvier ; depuis la propagation s'est accélérée et jusqu'à maintenant, 43 657 833 personnes ont contracté le virus et 700 932 personnes sont décédées.

Le 24 janvier, représente la date des premiers cas COVID-19 en Europe dès lors le continent connaîtra 27 282 019 cas confirmés et 596 707 décès dont la France est le pays qui recense le plus de cas et de décès suivi par l'Espagne et l'Italie[7].

Le 28 septembre 2021 à 9 heures, heure de l'Afrique de l'Est, un total de 8 283 763 cas de COVID-19 et 210 435 décès ont été signalés dans 55 États membres de l'Union africaine (UA) (figure 48). Cela représente 3,6 % de tous les cas et 4,4 % de tous les décès signalés dans le monde[8].



Figure 48 : Répartition des cas COVID-19 en Afrique .

IV. Épidémiologie du COVID-19 dans le Maroc :

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

Après trois mois d'un confinement strict, les indicateurs épidémiologiques ont favorisé un déconfinement progressif par zone à partir du 10 juin 2020. Selon les données publiées par le Ministère de Santé, le nombre d'infections s'est établi, à la veille du déconfinement, à 8508 cas confirmés de coronavirus, dont 732 cas actifs et 211 décès. Le taux de létalité a atteint 2,48% et le nombre des rétablis a poursuivi son amélioration, s'établissant à 89% des cas affectés. Ces tendances ont été favorisées par une stratégie sanitaire et sécuritaire visant à contraindre l'évolution de l'épidémie et maintenir un fonctionnement continu du dispositif sanitaire. Après le déconfinement, la situation pandémique a évolué rapidement avec l'apparition d'un ensemble de clusters industriels et familiaux, qui ont augmentés le taux d'incidence et induit une hausse du nombre de cas cumulés depuis le début de la crise jusqu'au 30 juin à 12533 cas confirmés. Jusqu'au 19 juillet 2020, le Maroc a enregistré 17236 cas actifs dont 273 décès (figure 49).

Selon les estimations de l'OMS, le nombre incidents du COVID-19 au Maroc jusqu'à ce jour était de 937 963 cas positif et 14390 décès; répartis comme suit [9] (tableau XXVII)

Tableau XXVII: Nombre des cas COVID-19 repartie sur les régions du Maroc.

Les régions du Maroc	Le nombre des cas
Casablanca-Settat :	187,843
Tanger-Tetouan-Al Hoceima :	43,451
Marrakech-Safi :	38,517
Fez-Meknes :	20,473
Rabat-Sale-Kenitra :	72,100
Laâyoune-Sakia El Hamra :	7,377
Drâa-Tafilalet :	15,665
Oriental :	30,373
Béni Mellal-Khénifra :	17,150
Guelmim-Oued Noun	6,706
Souss-Massa :	34,636
Dakhla-Oued Ed-Dahab :	4,455

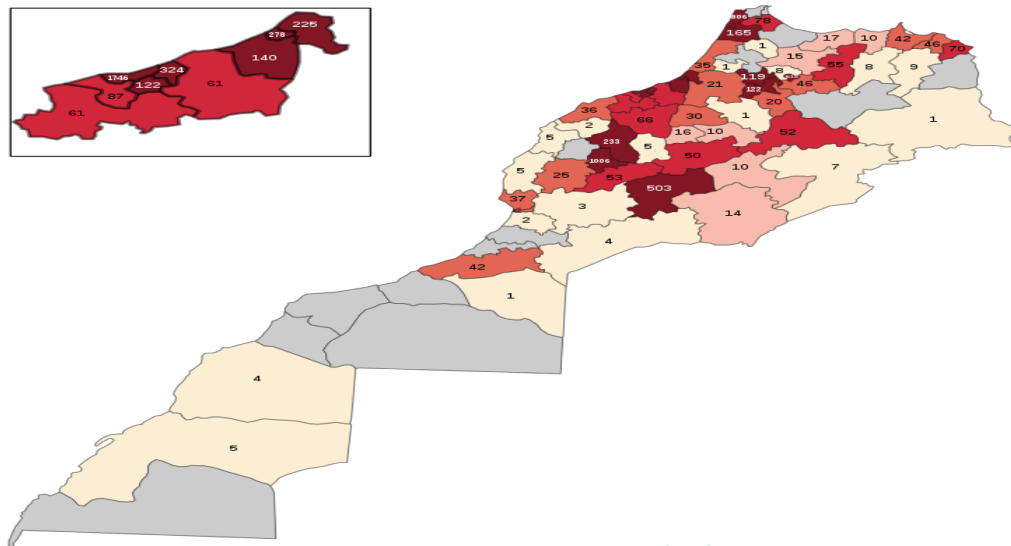


Figure 49: Répartition des cas COVID-19 sur la royaume du Maroc.

V. Physiopathologie [10] [5] [11] [12]

Les principaux mécanismes qui peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie des lésions multi-organes secondaires à l'infection par le SRAS-Cov2 comprennent (figure 50) :

- La toxicité virale directe
- Les lésions des cellules endothéliales et la thrombo-inflammation

- La dérégulation de la réponse immunitaire
- La dysrégulation du Système rénine angiotensine aldostérone (RAAS).

L'importance relative de ces mécanismes dans la physiopathologie du COVID-19 n'est actuellement pas entièrement comprise. Alors que certains de ces mécanismes, y compris l'entrée virale médiée par l'ACE2 et les lésions tissulaires, et la dérégulation du SRAA, peuvent être uniques au COVID-19, la pathogenèse immunitaire causée par la libération systémique de cytokines et les dysfonctionnements de la microcirculation peuvent également survenir à la suite d'une septicémie.

1. Toxicité virale directe :

Le SRAS-Cov2 se transmet principalement par exposition directe ou indirecte des voies respiratoires. Il a un tropisme pour les voies respiratoires, compte tenu de la forte expression de l'ACE2, son récepteur d'entrée, dans plusieurs types de cellules épithéliales des voies respiratoires, y compris les cellules épithéliales alvéolaires de type II dans le parenchyme pulmonaire. Plus tard dans l'évolution de la maladie, une réplication virale peut se produire dans les voies respiratoires inférieures, qui se manifeste dans les cas graves comme la pneumonie et le SDRA.

Des études évaluant la réplication virale spécifique du site corporel du SARS-Cov2 ont isolé l'ARN viral d'échantillons fécaux à des titres élevés et moins fréquemment, dans les urines et le sang. Des études histopathologiques ont rapporté un organotropisme du SRAS-Cov2 au-delà des voies respiratoires, y compris un tropisme rénal, myocardique, neurologique, pharyngien, et gastro-intestinal. En outre, des études de séquençage d'ARN unicellulaire ont confirmé l'expression de l'ACE2 et du TMPRSS2 dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires de type II, les cholangiocytes, les cellules épithéliales gastro-intestinales, les cellules pancréatiques (β - cellules), tubules et podocytes rénaux proximaux. Ces résultats suggèrent que des lésions à plusieurs organes peuvent survenir au moins en partie en raison de lésions tissulaires virales directes.

2. Lésions des cellules endothéliales et la thrombo-inflammation :

L'affinité du SARS-Cov2 aux récepteurs de l'ACE2 est supérieure 10 à 20 fois à celle du SARS-CoV. Les récepteurs de l'ACE2 sont présents non seulement au tractus respiratoire, mais également au niveau de la muqueuse digestive, les cellules myocardiques, les cellules des tubules proximaux rénaux et l'urothélium vésical, ce qui peut expliquer les manifestations extra-pulmonaires au cours de l'infection au SARS-Cov2.

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

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

L'hypercoagulabilité et le syndrome inflammatoire associés au SARS-Cov2 semblent fréquemment aboutir à une coagulopathie de consommation, CIVD aggravant le pronostic des patients.

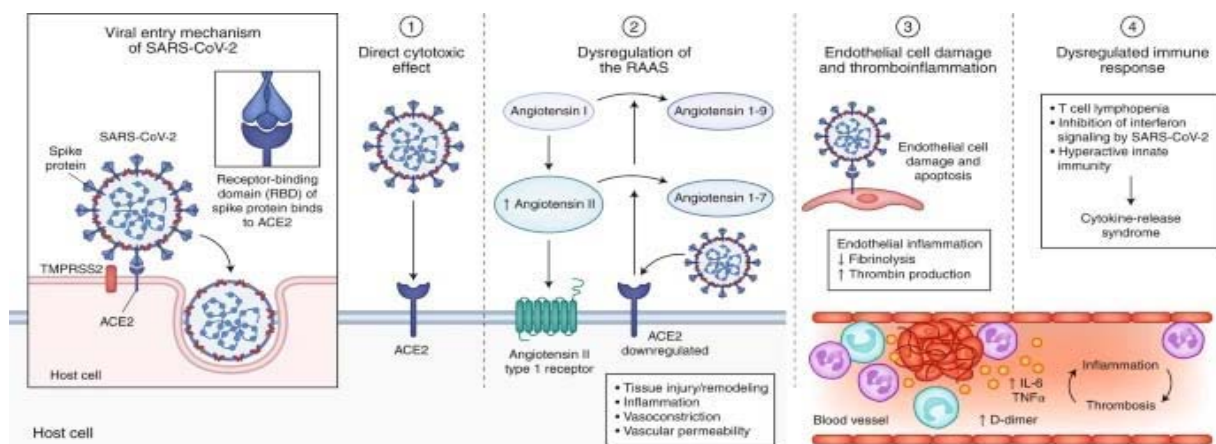


Figure 50 : Mécanisme physiopathologique du SARS Cov2.

3. Dérégulation de la réponse immunitaire :

La réponse immunitaire face au SARS-Cov2 est très proche de celle du SARS-CoV. Elle se fait par l'intermédiaire des cytokines.

L'entrée du virus à l'intérieur de la cellule hôte va déclencher la réponse immunitaire, qui se fait initialement via l'immunité innée à travers les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) [Macrophages, cellules dendritiques]. Ces dernières comportent des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) qui permettent la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) qui comprennent les acides nucléiques, fractions glucidiques, glycoprotéines, lipoprotéines ou autres composantes virales.

L'interaction PRR-PAMP induit une cascade de signalisation pour produire les cellules et les molécules effectrices du système immunitaire. L'excès de libération des cytokines pro-inflammatoires (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β et les chemokines) par les cellules effectrices du système immunitaire va engendrer une hyper inflammation responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

D'autre part, Les CPA activées par les cytokines, expriment l'antigène du SARS-Cov2 aux lymphocytes pour reconnaître le virus et le détruire.

Les lymphocytes T cytotoxiques (principalement CD8) éliminent les cellules infectées, alors que les lymphocytes T (CD4) stimulent la réponse humorale via les lymphocytes B pour produire des anticorps spécifiques pouvant arrêter la propagation du virus.

L'infection au SARS2-Cov2 va produire 2 types d'Immunoglobulines : des IgM spécifiques qui durent 12 semaines, et des IgG d'une durée plus longue. En plus, l'exposition au virus permet la synthèse des cellules mémoires CD4 et CD8 qui peuvent durer jusqu'à 4 ans.

4. Dysrégulation du Système rénine angiotensine aldostérone (RAAS) :

Les fonctions inadaptées du RAAS constituent un autre mécanisme physiopathologique plausible des lésions tissulaires liées à l'infection par le SRAS-Cov2. Le RAAS est composé d'une

cascade de peptides régulateurs qui participent aux processus physiologiques clés du corps, y compris l'équilibre hydro-électrolytique, la régulation de la pression artérielle, la perméabilité vasculaire et la croissance tissulaire.

L'ACE2, une amino-peptidase liée à la membrane, est devenue un puissant contre-régulateur de la voie RAAS. L'ACE2 clive l'angiotensine I en angiotensine 1-9 inactive et clive l'angiotensine II en angiotensine 1-7, qui possède des propriétés vasodilatatrices, antiprolifératives et antifibrosantes.

VI. Mode de transmission :

Le SARS-Cov2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires, ces gouttelettes chargées de particules virales peuvent infecter un sujet soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte).

Ces gouttelettes peuvent se retrouver sur des surfaces où le virus demeure viable. En effet, le virus survit jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 jours en milieu humide (figure 51).



Figure 51 : Durée de vie du virus sur les différentes surfaces .

Le virus peut se retrouver dans des liquides biologiques à l'instar des selles, toutefois le risque de transmission fécale du virus n'a pas encore été prouvé[13]. Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés[14].

VII. Durée d'incubation :

La durée d'incubation de cette maladie définie comme l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de COVID-19 et la date d'apparition des symptômes, varie de 1 à 14 jours avec une moyenne de 6,4 jours. Des durées d'incubations longues (supérieures à 24 jours) ont été rapportées[15].

VIII. Symptômes et manifestations cliniques

Le spectre clinique de la COVID-19 s'étend depuis les formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques jusqu'aux formes graves, caractérisées par une détresse respiratoire. Les données issues de la population de Wuhan ont établi que les caractéristiques cliniques les plus fréquentes en début de maladie sont la fièvre, la fatigue et la toux[16].

1. Symptômes associés à la COVID-19

1.1. Formes asymptomatiques

Des infections asymptomatiques ont été décrites à la fois parmi les premiers cas à Wuhan, mais également par la suite au sein d'autres études cohortes. La proportion exacte de personnes infectées par le SARS-Cov2 qui demeurent asymptomatiques est encore mal définie. Une méta-analyse fait état d'une estimation globale de 31 % de personnes asymptomatiques sur la base de sept études, portant sur des populations dépistées[17].

1.2. Formes symptomatiques :

Chez les patients qui deviennent symptomatiques, la plupart des personnes atteintes de COVID-19 ne présentent qu'une forme bénigne (40 %) ou modérée (40 %) de la maladie. Celle-ci s'aggrave chez environ 15 % des patients, imposant un apport en oxygène, et 5 % présentent un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, un état septique et un choc septique, une thromboembolie et/ou une défaillance multi viscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë [18].

a. Infection symptomatique légère à modérée

Dans la forme symptomatique légère, les patients présentent des symptômes d'une infection virale des voies aériennes supérieures. Les signes et symptômes d'appel de la COVID-19 sont variés. La plupart des personnes présentent de la fièvre (83—99 %), une toux (59—82 %), une fatigue (44—70 %), une anorexie (40—84 %), un essoufflement (31—40 %) et des myalgies (11—35 %). D'autres symptômes non spécifiques, notamment maux de gorge, congestion nasale, céphalées, diarrhées, nausées et vomissements, ont également été signalés. Une perte de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie), qui précède l'apparition des symptômes respiratoires, a également été décrite [19] [20] [21].

Dans les formes modérées de COVID-19, les symptômes respiratoires tels que la toux et la sensation d'un souffle court sont présents, sans signe de forme sévère de pneumonie.

Chez les personnes âgées et les patients immunodéprimés, en particulier, les premiers symptômes peuvent être atypiques : fatigue, baisse de la vigilance, perte de mobilité, diarrhée, perte d'appétit, syndrome confusionnel et absence de fièvre [22] [23].

La COVID-19 est associée à des manifestations mentales et neurologiques, notamment anxiété, dépression, troubles du sommeil, céphalées, vertiges, troubles de l'odorat ou du goût, myalgies, confusion/encéphalopathie, agitation, accident vasculaire cérébral, lésion cérébrale hypoxique-ischémique, convulsions, coma, méningo-encéphalite et syndrome de Guillain-Barré [24].

b. Infection sévère et état critique

La forme la plus sévère de COVID-19 est une pneumonie, caractérisée par une toux, une dyspnée. Les caractéristiques cliniques ne peuvent alors pas être distinguées d'une autre infection virale des poumons. La fièvre est associée à une dyspnée sévère, des signes de détresse respiratoire, une tachypnée (fréquence respiratoire > 30 cpm) et une hypoxémie (SpO2 < 90 % en air ambiant). La fièvre est cependant un symptôme à interpréter avec précaution, car même dans les formes sévères de la maladie, elle peut être modérée, voire absente [25].

IX. Complications

La COVID-19 provoque des atteintes respiratoires parfois lourdes, mais aussi d'autres déficiences : neurologiques, neurocognitives, cardiovasculaires, digestives, hépatorénales, métaboliques, psychiatriques, etc. De plus, un séjour en réanimation avec une immobilisation prolongée, parfois une trachéotomie, peut entraîner des complications (figure 52). Certaines de ces complications nécessitent l'intervention d'un orthophoniste [26].

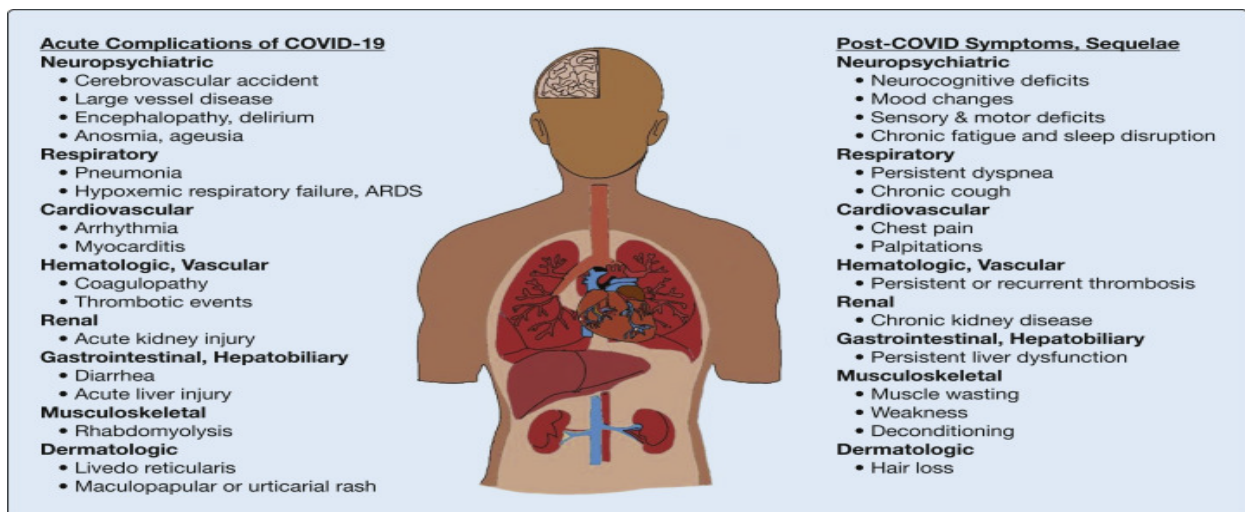


Figure 52 : Modèle des complications pulmonaires et extra pulmonaires aiguës de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) avec projection des symptômes et des séquelles des organes terminaux après COVID-19.

Ces complications comprennent :

1. Insuffisance respiratoire aiguë :

Les poumons peuvent réduire considérablement leurs capacités de diffusion de l'oxygène et du dioxyde de carbone. L'insuffisance respiratoire aiguë est la principale cause de décès[27]

2. Infections secondaires :

Une complication possible mais pas courante. La perturbation du surfactant et des cellules dans les voies respiratoires peut fournir un accès et une riche source de nutriments, favorisant une croissance bactérienne rapide [28].

3. Lésions rénales aiguë :

L'atteinte rénale chez les patients atteints de COVID-19 est courante et peut aller de la présence d'une protéinurie et d'une hématurie à une lésion rénale aiguë nécessitant un traitement de remplacement rénal [29].

4. Lésions myocardiques :

une insuffisance myocardique non ischémique en particulier en présence de maladies cardiovasculaires préexistantes une grande partie des lésions myocardiques est attribuée à l'infarctus de myocarde . Il existe également une possibilité de lésion myocardique non coronaire et cardiomyopathie de stress, qui peut être causée par un stress émotionnel sévère [30].

5. Coagulopathies :

La coagulopathie associée au COVID-19 est caractérisée par une légère thrombocytopenie, un léger allongement du temps de prothrombine, des taux élevés de D-dimères et des taux élevés de fibrinogène, de facteur VIII et de facteur von Willebrand. Les niveaux des D-dimères, des produits de dégradation de la fibrine réticulée, sont en corrélation avec la gravité de la maladie et prédisent le risque de thrombose [31].

6. Atteinte de la fonction hépatique :

La survenue des lésions hépatiques n'est pas rare lors de l'atteinte par COVID-19 elle est attribuée en principe au syndrome de réponse inflammatoire systémique, l'orage cytokinique et la présence d'une maladie hépatique sous-jacente. Le virus peut attaquer directement les cellules du foie via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2. Des études cliniques ont montré que les lésions hépatiques chez les patients atteints de COVID-19 se manifestent principalement par des indicateurs biochimiques hépatiques anormaux, mais aucun cas d'insuffisance hépatique n'a été signalé[32].

Une atteinte du système nerveux central : de nombreux patients hospitalisés présentent des manifestations neurologiques allant de maux de tête et de perte d'odorat à la confusion et aux accidents vasculaires cérébraux invalidants. Le COVID-19 devrait également avoir des effets néfastes sur le système nerveux à long terme [33]

X. Facteurs de risque de formes graves [34] [25] [35] [36] :

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

Tableau XXVIII : Facteurs de formes graves de COVID-19.

Les facteurs de formes graves reconnu par la littérature.	Les facteurs pour lesquelles les données de la littérature sont limitées.
<p><u>Les facteurs épidémiologique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Age avancé : un âge supérieur à 56 ans. - Sexe masculin. - Pathologie cardio-vasculaires. - Diabète non équilibré ou compliqué. - Pathologies respiratoires chroniques. - Insuffisance rénale chronique dialysée. - Obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30. - Cancer évolutif sous traitement hors l'hormonothérapie. - Patients atteints de cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins. - Personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise. - Personnes présentant un syndrome drépanocytaire majeur ou ayant un antécédent de splénectomie. <p><u>Les facteurs cliniques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un score Quick-Sofa > 1 (la présence d'au moins un seul critère des critères suivants FR≥ 22cpm ;GCS< 15;TA≤ 100mmHg). 	<ul style="list-style-type: none"> - Les dyslipidémies. - La prise de statines. - Les Inhibiteur de la pompe à protons. - L'infection par le VIH ; - La thalassémie ; - Le syndrome de Down. - Le groupe sanguin A (risque d'acquisition de l'infection). - La dysfonction du microbiote intestinal.

XI. Marqueurs prédictifs des formes graves :

Les différents marqueurs identifiés comme facteurs prédictifs de formes graves de COVID19 ont été classés en 3 groupes pour une meilleure compréhension : les marqueurs inflammatoires, les marqueurs de défaillance viscérale et immunologiques.

Plusieurs marqueurs inflammatoires ont été désignés comme prédictifs de formes graves et/ou de décès.

1. Marqueurs inflammatoires et infectieuses :

1.1. CRP

La CRP est un marqueur réputé de l'inflammation . Elle s'agit d'une protéine de la phase aiguë synthétisée principalement par les hépatocytes sous le contrôle de Plusieurs facteurs dont l'IL-6, l'IL1- β ou encore le TNF- α .

Son taux peut s'élever considérablement dans les formes sévères pouvant atteindre des centaines de milligrammes par litre et osciller par la suite en fonction de l'évolution et de l'efficacité des traitements envisagés. Une CRP plus élevée a été liée à des aspects défavorables de la maladie COVID-19, tels que le développement du SDRA, des niveaux de troponine-T plus élevés avec des lésions myocardiques, et la mort.

Selon les protocoles médicaux, lignes directrices ou consensus consultés , le dosage de la CRP lors de l'inscription du patient à l'urgence est fortement conseillé . Certains recommandent en plus d'effectuer ce type d'analyse à intervalle régulier chez les patients hospitalisés en soins aigus, ou plutôt lorsqu'il y a une dégradation clinique ou lorsqu'une tempête cytokinique est suspecter, et de manière quotidienne chez les patients hospitalisés aux USI.

Plusieurs séries ont répertorié l'augmentation de la CRP comme facteur prédictif de forme de COVID-19 [37].

1.2. Lymphocytes

Les lymphocytes sont des cellules qui jouent un rôle fondamental dans le système immunitaire adaptative (lymphocyte B et T), et inné (lymphocyte NK). Ainsi toute anomalie lymphocytaire quantitative et/ou qualitative, aura un impact important sur la réponse immunitaire. Sur la numération formule sanguine, le taux normal de lymphocytes est compris généralement entre 1500 et 4000 éléments /mm³.

Les infections virales sont souvent associées à des anomalies de la lignée lymphocytaire [38]. Ces anomalies peuvent être un élément d'orientation diagnostique ou pronostic pour certaines infections.

Une méta-analyses publiée par Zhao Q et al, combinant les résultats de 13 séries d'études sur COVID-19 du décembre 2019 au 22 mars 2020, et comportant un nombre total de cas de l'ordre de 2282, a montré que les patients atteints de COVID-19 sévère présentaient une réduction du nombre de lymphocytes par rapport au groupe COVID-19 non sévère, La présence d'une lymphopénie était associée à un risque important de COVID-19 sévère[39].

1.3. Leucocytes

Le nombre de leucocytes peut être normal, réduit ou augmenté. Au cours de la phase précoce du COVID-19, la plupart des patients présentent une numération leucocytaire normale. Dans les stades ultérieurs, une leucopénie ou une leucocytose peut survenir bien que la leucopénie ait été plus fréquemment rapportée. Une étude réalisée par Guan et al concernant 1099 patients atteints de COVID-19 confirmé en laboratoire de 552 hôpitaux dans 30 provinces en chine, une leucopénie a été observée dans 33,7% vs une leucocytose chez 5,9% [40].

1.4. Polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles sont synthétisés au niveau de la moelle osseuse à une dose basale qui augmente en cas de sollicitation (agent infectieux par exemple), ce sont des cellules circulantes qui migrent dans le tissu interstitiel du site de l'inflammation (en l'occurrence les tissus pulmonaires). L'augmentation du taux de neutrophiles a été observé dans les formes compliquées de COVID [41].

1.5. Rapport neutrophiles sur lymphocytes

Le rapport Neutrophiles sur lymphocytes (RNL), est un indicateur diagnostic des infections bactériennes chez des patients présentant un tableau fébrile et/ou inflammatoire, (valeur > 5) [42] .

1.6. Ferritine

La ferritine est le marqueur observé dans le mécanisme inflammatoire associée à la COVID-19. Le taux de ferritine élevé a été peu décrit comme facteur pronostique dans la

littérature. L'élévation de la ferritinémie (supérieure à 1000 ng/ml) est considérée comme facteur prédictif de forme grave de COVID-19 [43].

1.7. Procalcitonine

L'élévation de la procalcitonine, marqueur d'inflammation lié généralement à un état infectieux est un moyen d'orientation diagnostique mais également pronostique chez un patient fébrile [44]

2. Marqueurs de défaillances viscérales

2.1. Défaillance rénale :

Très peu étudiée, deux biomarqueurs ont été décrits comme facteurs pronostiques de formes graves de COVID-19 ; il s'agit de la créatinine et de l'urée [25] [45].

2.2. Défaillance hépatique :

Les élévations de l'aspartate Aminotransférase (AST) et de l'alanine aminotransférase (ALT) sont plus susceptibles de se produire chez les patients présentant un COVID-19 critique et des lésions des organes terminaux [46].

La bilirubine totale augmentée signe une atteinte hépatique, elle a été décrite dans deux études sélectionnées qui avaient pour but d'identifier les facteurs de risque de décès chez les patients atteints de COVID-19 en Chine [45].

2.3. Coagulopathie :

Elle est le résultat de la réponse inflammatoire excessive induite par la présence du SARS-CoV2 dans l'organisme. Cette réaction inflammatoire à son tour provoque une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), les marqueurs incriminés sont :

Les D-dimères qui sont des protéines issues de la dégradation de la fibrine, ayant une grande valeur prédictive négative dans le diagnostic des maladies thromboemboliques (MTE).

Cependant leur présence, n'est pas spécifique d'une MTE, et sont généralement élevés chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs. Leur augmentation était prédictifs de Décès[47].

L'augmentation du Temps de Prothrombine (TP), facteur de coagulation et Le temps partiel de thromboplastine ou le temps de céphaline activé (TCA) agissent avec d'autres facteurs de la coagulation a la formation de caillots sanguins responsable de microthrombus pouvant aboutir à une embolie pulmonaire[16] [48].

La présence d'une thrombopénie a été largement décrite dans divers travaux. Elle est fréquemment rencontrée chez les patients gravement malades et reflète généralement un dysfonctionnement multi- organiques avec développement d'une coagulopathie intravasculaire, pouvant évoluer vers une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [49].

3. Marqueurs de l'insuffisance myocardique et/ou pulmonaire :

Les complications cardiaques liées à COVID-19 sont associées à des élévations à la fois de la troponine et des peptides natriurétiques cérébraux (BNP)et que des taux élevés de troponine I (>13,75 ng/l), associés à des taux élevés d'ASAT (>28 U/l) étaient de puissants prédicteurs de mauvais résultats [50]

L'élévation du taux de lactate déshydrogénase (LDH), enzyme révélant une destruction tissulaire et utilisée comme aide au diagnostic d'une atteinte cardiaque a été mise en évidence comme facteur prédictif de décès mais n'est pas spécifiques de l'atteinte cardiaque [51].

4. Marqueurs immunologiques :

La réaction immunologique est principalement modulée par les lymphocytes sanguins périphériques principalement les lymphocytes T ainsi que les médiateurs pro inflammatoires qu'ils produisent à savoir les cytokines (IL1, IL6, IL10, interférons γ et TNF). Plusieurs séries ayant modélisé les facteurs de risque de formes graves de COVID-19 ont décrit une diminution des lymphocytes comme facteur prédictif de formes grave de COVID-19 ou de décès [52], d'autres études objectivent la diminution du taux de lymphocytes CD3 ,CD4 et des CD8 [53].

XII. Diagnostic

1. Diagnostic clinique :

L'infection par le SRAS-CoV-2 peut être divisée en trois étapes (figure 53). Après la période d'incubation vient la phase des symptômes, qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après l'infection, et 70 % des patients infectés seront touchés. Il peut y avoir un stade d'aggravation des symptômes respiratoires, avec environ 3,4% des patients présentant un SDRA dans un délai médian de 5 jours et 8 jours après le premier symptôme [54].

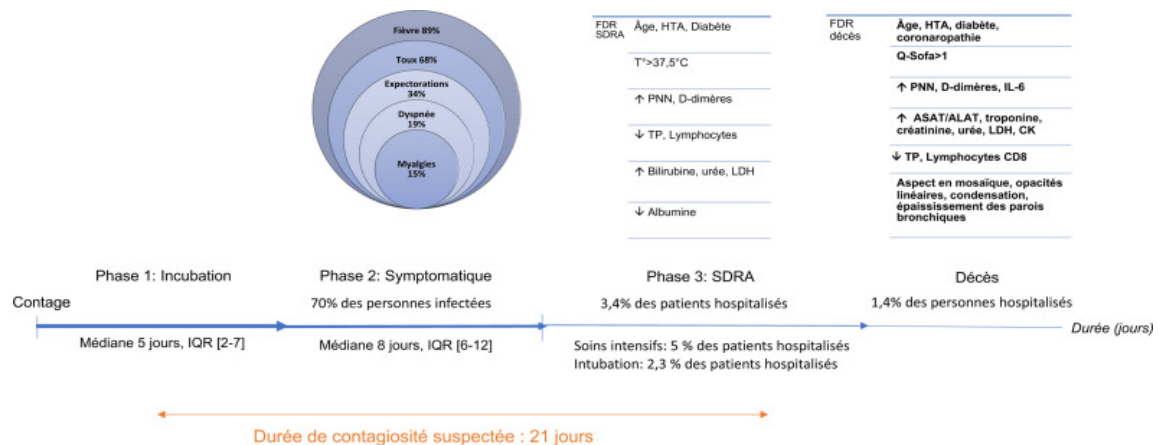


Figure 53 : Phases d'évolution de l'infection à SARS-Cov2.

COVID-19 peut être asymptomatique ou symptomatique. Dans le cas du nouveau coronavirus asymptomatique, l'ARN viral est présent dans l'échantillon nasopharyngé, mais sans symptomatologie clinique. Dans le cas du coronavirus symptomatique, la gravité et l'évolution de la maladie dépendent de l'âge, de l'immunité et de l'état nutritionnel du patient, ainsi que de son état général.

1.1. Formes clinique :

a. Formes symptomatiques :

Il n'existe actuellement aucune caractéristique clinique spécifique qui puisse distinguer de manière fiable le COVID-19 des autres infections respiratoires virales. Cependant, diverses manifestations cliniques ont été notées, allant de la pneumonie avec ou sans signes graves à savoir SDRA, ou voire même des défaillances multi viscérales. Toutefois des formes avec symptomatologie digestive type de nausée, vomissement et surtout diarrhée, l'État confusionnel initialement non fébriles ont été décrits de manière plus fréquente en milieu gériatrique que dans le reste de la population.

a.1. Fièvre :

Selon les recherches, 71 à 89 % des patients déclarent de la fièvre, ils peuvent ne pas avoir de fièvre lors de leur admission mais la fièvre peut progresser au cours de l'hospitalisation. L'évolution clinique de la fièvre n'est pas entièrement connue, mais selon les cas actuellement rapportés, la fièvre peut être prolongée ou intermittente.

a.2. Signes généraux :

La faiblesse et la myalgie semblent être les deux signes généraux les plus fréquemment rapportés : Une faiblesse peut être présente dans 44 à 70 % des cas, et les patients peuvent également décrire une sensation de faiblesse généralisée . La myalgie est rapportée dans 11 à 35 % des cas.

a.3. Manifestations respiratoires [55] :

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

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

Une hypoxie silencieuse a été également rapportée chez certains patients.

a.4. Manifestations extra respiratoire [11] :

Bien que la COVID-19 soit surtout connu pour ces manifestations respiratoires importante, il peut également entraîner plusieurs réactions extra pulmonaires. Ces réactions comprennent des complications thrombotiques, un dysfonctionnement myocardique et une arythmie, des syndromes coronariens aigus, des lésions rénales aiguës, des symptômes gastro-intestinaux, des lésions hépatocellulaires, une hyperglycémie et une cétose, des maladies neurologiques, des symptômes oculaires et des complications dermatologiques.

a.5. Symptômes digestifs :

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

Les différentes manifestations d'écrites sont :

anorexie (21%), nausées et/ou vomissements (7%), diarrhée (9%) et douleurs abdominales (3%). Dans une étude réalisée aux États-Unis, une prévalence plus élevée de ces symptômes a été signalée (anorexie, 34,8 % ; diarrhée, 33,7 % ; et nausées, 26,4 %).

Un cas de stéatose micro vésiculaire modérée hépatique a été décrit chez un patient COVID-19; des échantillons de tissu d'estomac, de duodénum et de muqueuse rectale ont été confirmés positifs pour l'ARN du SARS-Cov2[56].

a.6. Symptômes ORL [20] :

Une augmentation des consultations médicales pour anosmie/agueusie sans obstruction nasale a également été rapportée dans le contexte de la pandémie provoquée par le SARS-Cov2.

Ces troubles de l'odorat surviennent soit avant l'apparition des symptômes généraux et ORL (dans 11.9%des cas), soit pendant (22.8%des cas) ou soit après (26.7%des cas). Dans 3.0% des cas, l'anosmie était le seul symptôme .

De manière surprenante, les femmes sont nettement plus atteintes par cette anosmie (72.4% d'anosmie chez les femmes contre 55.7% chez les hommes)

La récupération du goût est aléatoire, peut se faire avant, en même temps, ou après la récupération de l'odorat.

a.7. Symptômes neurologiques :

Les manifestations neurologiques associées à la COVID-19 sont généralement bénigne, principalement des céphalées et des étourdissements. Une altération de la conscience (sommolence, confusion, coma) peut aussi être présente lors de l'admission des patients à l'hôpital, et est généralement associée à un mauvais pronostic [55].

Des cas de syndrome de Guillain—Barré et de méningoencéphalite ont également été décrits chez des personnes atteintes de COVID-19 [57]

Une étude de cohorte menée auprès de patients hospitalisés à Wuhan, en Chine, a ainsi révélé que plus de 34 % des personnes malades ressentaient des symptômes anxieux et 28 % des symptômes dépressifs [58] .

a.8. Symptômes cutanés :

Des lésions vésiculeuses semblables à la varicelle, ainsi que des lésions cutanées de nature non spécifique (exanthème, urticaire prurigineux ou non) semblables à celles observées dans d'autres infections virales ont aussi été constatées chez certains patients ayant été diagnostiqués COVID-19 [59] (figure 54)

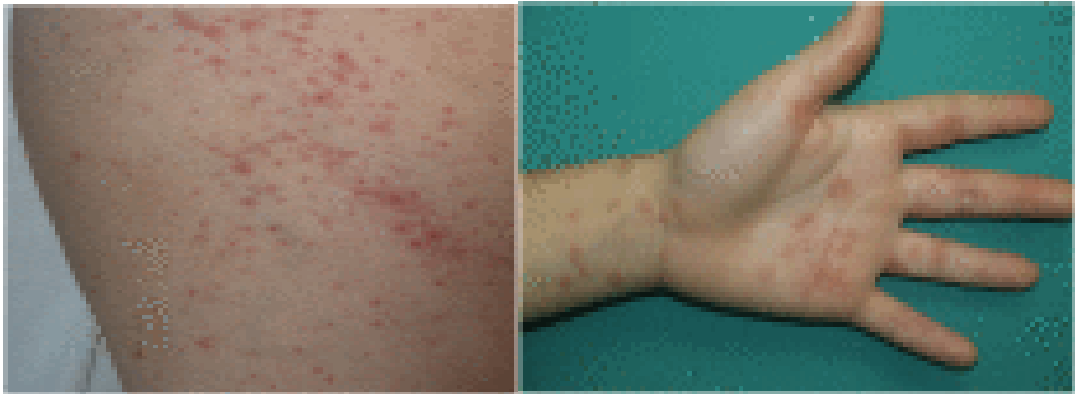


Figure 54 : Lésions purpuriques et érythémateuses dû à COVID-19.

Les manifestations cutanées de la pandémie de COVID-19 font l'objet d'une attention croissante car elles pourraient être utiles pour le diagnostic précoce, le triage des patients COVID-19-positifs et leur stratification du risque. Des éruptions acrales ressemblant à des engelures et des lésions purpuriques et érythémateuses multiforme ont été associées à des enfants et des jeunes adultes qui sont asymptomatiques ou développent une maladie légère (figure 55).



Figure 55: Éruptions acrales ressemblant à des engelures et des lésions purpuriques et érythémateuses multiforme.

L'urticaire accompagnée de pyrexie revêt une importance diagnostique car cette association est un symptôme précoce d'une infection par le SRAS-Cov2 non confirmée par ailleurs. Il convient d'enregistrer avec soin les éventuelles manifestations cutanées de la pandémie de COVID-19 [60] [61] (figure 56).



Figure 56 :Lésions urticaires associées à des lésions érythémateuses .

2. Diagnostic biologique :

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

Selon les données disponibles actuellement, plusieurs paramètres biologiques sont perturbés chez les patients atteints de la COVID-19, surtout pour ceux nécessitant une hospitalisation.

Certaines anomalies biologiques sont même associées à une évolution défavorable de la maladie, une admission aux USI ou encore à un taux de mortalité accru.

Certains bilans biologiques permettent une stratification du risque pour le pronostic, et pourraient permettre l'adaptation et l'orientation de la prise en charge thérapeutique en fonction des risques de complications.

Ainsi ces modifications biologiques peuvent prendre l'aspect d'un profil hématologique et/ou inflammatoire [62].

2.1. Profil hématologique :

a. Leucocytes

Le nombre de leucocytes peut être normal , réduit ou augmenté . Au cours de la phase précoce du COVID-19, la plupart des patients présentent une numération leucocytaire normale. Dans les stades ultérieurs, une leucopénie ou une leucocytose peut survenir bien que la leucopénie ait été plus fréquemment rapportée.

b. Lymphocytes

La dérégulation de la réponse immunitaire, en particulier des lymphocytes T, semble être fortement impliquée dans le processus pathologique lié à COVID-19. En fait, le SARS-Cov2 semble infecter directement les lymphocytes, entraînant leur destruction ou leur dysfonctionnement avec un déclin aigu .

D'ailleurs, les lymphocytes expriment le récepteur ACE2, ce qui les rend une cible directe du virus, donc leur altération et représenterait un facteur important d'exacerbation des symptômes de l'infection. La lymphopénie peut ainsi être considérée comme un indicateur efficace et fiable de la gravité et donc de l'admission des patients en USI .

c. Anémie et la thrombopénie

Dans la plupart des cas, l'anémie était légère et due à l'inflammation, parfois associée à des carences en fer et/ou en vitamines[63].

Une étude de cohorte rétrospective comprenant 16 patients infectés par le MERS-CoV a montré que 31% et 40% des patients ont développé une thrombocytopénie au jour 1 et 21 respectivement [64]. De même, une étude rétrospective réalisée sur des patients atteints de COVID-19 (n = 1 099) a montré que 36,2 % des patients présentaient une thrombocytopénie à l'admission et que 33,7 %[25]. Différentes études ont rapporté des taux variables de thrombocytopénie dans l'étude COVID-19 [36] [49].

d. Dimères et le TP

Les anomalies de la coagulation et d'autres paramètres de laboratoire de routine étaient associées à un mauvais pronostic. Notamment, les niveaux de D-dimères étaient significativement plus élevés chez les non-survivants.

Une étude a porté sur 206 patients (63,6% d'hommes) Les D-dimères étaient particulièrement élevés[31].

Le temps de prothrombine chez les patients atteints de COVID-19 sévère s'est avéré être légèrement prolongé (15-6 s) chez les patients qui sont décédés par rapport aux patients qui ont survécu (13-6 s)[48].

2.2. Profil inflammatoire :

a. CRP

une étude faite à l'hôpital universitaire international Cheikh Khalifa, Casablanca, Maroc, entre février et avril 2020 comprend 145 patients Cette étude a montré que le niveau de CRP à l'admission représente un facteur simple et indépendant qui peut être utile pour la détection précoce de la gravité pendant le COVID-19 et l'orientation facile des soins primaires[65].

b. Hyperferritinémie

Une étude portant sur l'hyper inflammation précoce chez les patients atteints de COVID-19 a évalué les niveaux élevés de ferritine sérique dans les sept premiers jours de l'hospitalisation comme un facteur prédictif du syndrome de tempête de cytokines [66] et une méta-analyse comprenant 21 études (3377 patients et 33 paramètres de laboratoire) a également démontré que la ferritine sérique était un biomarqueur prédictif d'évolution potentielle vers l'aggravation [67]. Néanmoins, des études récentes ont également démontré que les biomarqueurs anti inflammatoires pouvaient également être élevés pendant la phase aiguë de COVID-19[68] [69].

c. LDH

Une étude effectuée par analyse groupée de la littérature publiée afin d'explorer l'association possible entre l'augmentation des valeurs de LDH et les probabilités de gravité de la maladie et de mortalité chez les patients COVID-19. L'étude a trouvée des valeurs élevées de LDH ont été associées à un risque 6 fois plus élevé de maladie COVID-19 grave. Plus important encore, un taux élevé de LDH était associé à un risque de mortalité multiplié par 16. Ainsi, les LDH des patients doivent être surveillées de près pour détecter tout signe de progression de la maladie ou de décompensation[70].

2.3. Paramètres virologique de confirmation :

Un cas suspect cliniquement de COVID-19 doit faire l'objet systématiquement d'une confirmation virologique.

a. La réaction en chaîne par transcription inverse-polymérase (RT-PCR)[71] [72]:

Grace aux efforts des virologues chinois le 12 janvier 2020 à la publication de la séquence complète du génome du SARS-Cov2, des tests moléculaires ont été développés afin de permettre la détection de l'ARN viral SARS-Cov2. Ces techniques se fondent principalement sur le principe de RT-PCR quantitative.

Le diagnostic repose sur la détection qualitative à partir d'un écouvillonnage nasal de l'ARN viral et à cet égard la performance des kits dépend de la qualité du prélèvement, il importe donc que le personnel soit entraîné (figure 57). Il convient de réaliser le prélèvement nasopharyngé au début des symptômes, lorsque l'excrétion virale s'avère la plus importante. Pour une meilleure sensibilité, les expectorations, les aspirations endotrachéales et le lavage bronchoalvéolaire peuvent être également réalisés.

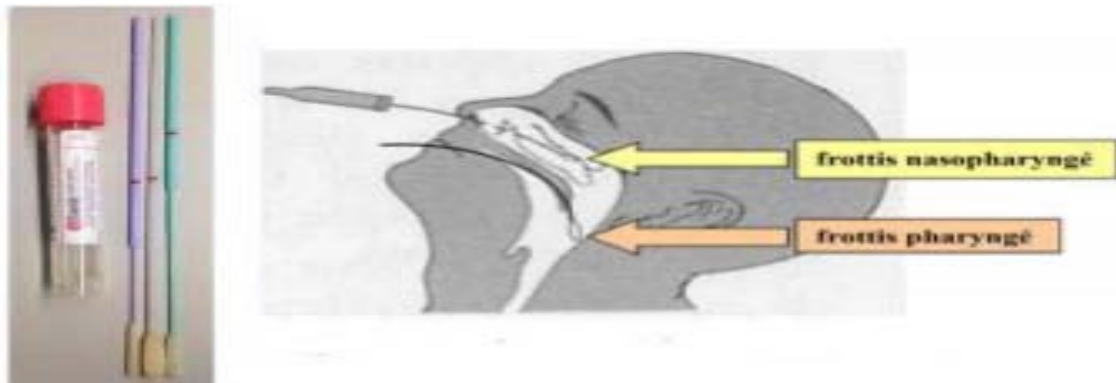


Figure 57 :Prélèvement nasopharyngé.

La méthode utilise des marqueurs fluorescents pour détecter le matériel génétique ciblé. La transcription inverse est un processus dont la transcriptase inverse, ou rétro transcriptase, est une enzyme qui permet de convertir l'ARN en ADN. Ainsi l'ADN peut être amplifié ce qui est un élément-clé du processus RT-PCR en temps réel pour la détection des virus.

En règle générale, le test par PCR est positif 1 à 2 jours avant le début des symptômes et dans les deux à trois semaines suivantes.

Parmi les avantages de cette méthode c'est qu'elle se caractérise par une détection rapide et simple, une sensibilité et une spécificité élevées. Le problème avec le test RT-PCR en temps réel est le risque d'obtenir des résultats faux négatifs et faux positifs. Ainsi, un résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection au COVID-19 et ne doit pas être utilisé comme le seul critère pour les décisions de traitement ou de prise en charge des patients. C'est la combinaison entre le test RT-PCR et la clinique qui facilite le diagnostic de SARS Cov2.

b. Tests immunologiques ou sérologiques :

Les tests sérologiques permettent de détecter dans le sang les anticorps spécifiques contre le SARS-Cov2 (agent du COVID-19) montrant ainsi que la personne testée a été infectée par le virus et a développé des anticorps spécifiques en réponse à l'infection (figure 58). En règle générale, les anticorps de type IgG sont détectables dans le sang à partir du 15e jour suivant le début des symptômes. On distingue les tests dit tests ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) et les tests immun chromatographiques [73].

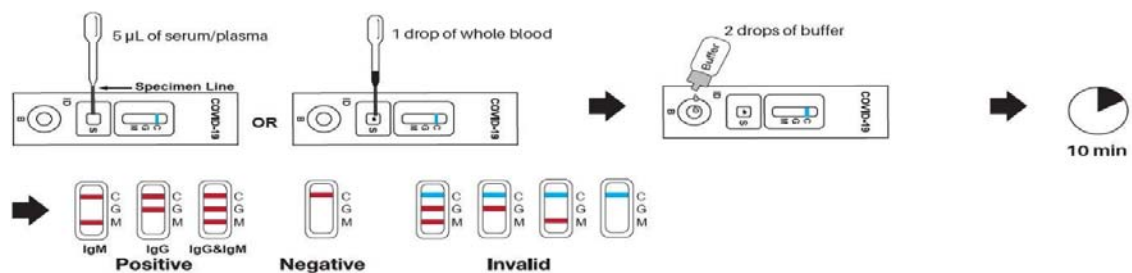


Figure 58 : Test immun chromatographique COVID-19.

c. Tests antigéniques :

Ce test «COVID-19 Ag Respi-Strip diagnostic assay» est un test immunochromatographique développé par la firme belge Coris Bioconcept pour la détection rapide de l'antigène Cov2 du SRAS sur un échantillon nasopharyngé [74]. Il a été mis au point pour identifier les patients COVID-19 positifs. A ce titre c'est test de screening rapide, qui constitue une alternative à la RT-qPCR, et permet de prendre rapidement des décisions cliniques et de quarantaine. Ce test a une sensibilité de <60% et une spécificité de 99.5%. Il est positif chez les patients présentant une charge virale élevée (correspondant à un Ct de < 25). Sa faible sensibilité constitue donc un handicap majeur pour une utilisation visant à détecter tous les cas COVID-19-suspects[75].

3. Diagnostic radiologique :

3.1. Radiographie thoracique[76]:

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

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

Dans une étude de Wong et al., la sensibilité de la RT était de 69 % et la radiographie était positive avec une première RT-PCR faussement négative dans 9 % des cas[77].

3.2. TDM

L'apport de l'imagerie thoracique dans la prise en charge du COVID-19 réside principalement dans la détection précoce des lésions pulmonaires. En effet, même si le test RT-PCR reste l'outil diagnostique de référence, il présente un certain délai de résultat, ce qui peut poser problème pour le triage ou la prise en charge immédiate des patients infectés ou non.

La RT est actuellement globalement l'examen réalisé en première intention. La TDM thoracique offre une bonne sensibilité mais une spécificité très modeste.

a. Indications de la TDM [34] :

La TDM thoracique n'est pas indiquée à des fins de dépistage chez des patients sans signe de gravité pour le diagnostic du COVID-19 car il ne permet pas d'éliminer une infection à SARS-Cov2, en particulier au début des symptômes.

Elle est indiquée dans la phase diagnostique en cas de symptômes respiratoires avérés (dyspnée, polypnée, désaturation) relevant d'une prise en charge hospitalière, chez un patient RT-PCR+ ou suspect ou bien dans le cadre d'interventions chirurgicales requises pour une autre pathologie, dans un délai urgent, chez des patients de statut COVID-19 non connu afin d'évaluer le risque de complications respiratoires dans les suites opératoires.

Une TDM thoracique à visée de dépistage peut être indiquée dans les situations thérapeutiques urgentes ne permettant pas d'attendre les résultats de la PCR (AVC, situation hémorragique, etc.).

La TDM thoracique, sans ou avec injection au moindre doute d'embolie pulmonaire associée est indiquée en phase de suivi en cas d'aggravation secondaire des symptômes ou en réanimation (évaluation de l'extension de la pneumopathie, évolution vers un tableau de détresse respiratoire aiguë, risque de complication thromboembolique, apparition d'un pneumothorax sous ventilation, etc.).

b. Anomalies scénographiques

Les images les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des plages de verre dépoli (environ 80% des cas), multifocales, bilatérales, asymétriques. L'atteinte prédomine classiquement dans les régions périphériques, postérieures et basales. Il n'y a généralement pas de syndrome micronodulaire, d'excavation, de lignes septales, ni d'adénomégalies médiastinales. D'autres signes ont été rapportés comme la présence de fines réticulations, d'épaississement péri bronchovasculaire, de dilatations vasculaires péri ou intra lésionnelles ou de signes de distorsion parenchymateuse[78] [79].

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

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

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

c. Signes de gravités

Le principal signe scanographique de gravité est l'étendue des anomalies parenchymateuses sur le scanner initial. De nombreuses études rapportent une corrélation entre l'extension des lésions et la sévérité clinique[79].

Un épanchement pleural ainsi qu'une distorsion architecturale précoce avec des bronchectasies de traction seraient aussi des marqueurs de sévérité [79].

La Société Française de Radiologie a proposé une évaluation visuelle de l'extension des lésions, utilisée dans notre établissement, avec plusieurs stades comprenant (figure 59) :

- Une atteinte minime (<10 %)
- Une atteinte modérée (10–25 %)
- Une atteinte importante (26–50 %)
- Une atteinte sévère (51 à 75 %)

– Une atteinte critique (>75 %) .

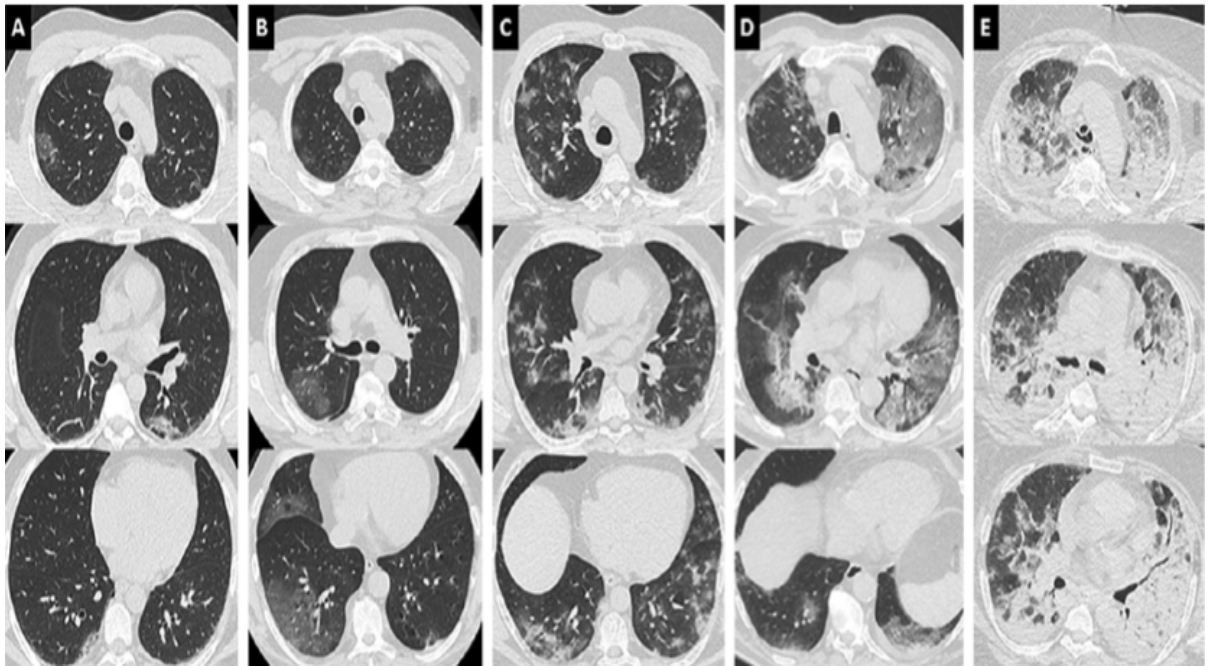


Figure 59 : Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19[80].

3.3. Échographie thoracique [34] :

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

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

3.4. IRM cérébrale [76]

Les poumons ne sont pas les seuls organes atteints dans le COVID-19. Le système nerveux et plus particulièrement le cerveau peuvent aussi être un site d'atteinte virale et provoquer des maladies neurologiques. L'IRM cérébrale est indiquée pour tout patients présentant des symptômes neurologiques pour le diagnostic des encéphalites et complications vasculaires (AVC) liées au COVID-19.

Helms et al. ont observé chez les patients COVID-19 ayant bénéficié d'une IRM cérébrale, une prise de contraste leptoméningée chez 62 %, une lésion ischémique chez 23 % et des anomalies non systématisées de la perfusion cérébrale chez 100 % des patients ayant bénéficié de cette séquence[81].

XIII. Modes de prévention [82] [34] [83] :

1. Moyens de prévention dans la population générale :

La prévention vise principalement à éviter la contagion en suspendant tout contact étroit avec une personne suspect ou malade et en mettant en place les principes de base d'une bonne hygiène.

Cette prévention repose principalement sur l'application de trois mesures :

1.1. Distanciation social ou physique :

Complémentaire du confinement ou déconfinement : celle-ci doit permettre à tout individu d'être à une distance d'au moins 1 mètre de tout autre individu, sauf situation particulière où cette distance peut être supérieure (pratique du sport, etc.).

1.2. Gestes barrières :

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

1.3. Hygiène des mains :

Elle doit être respectée soit par un lavage des mains à l'eau et au savon (dont l'accès doit être facilité accompagné par la mise à disposition de serviettes à usage unique), soit par une friction hydro-alcoolique

L'HDM fait référence au lavage fréquent des mains à l'eau et au savon ou à une FHA avec un produit contenant au moins 60 % d'alcool .

L'HDM est la mesure d'hygiène la plus efficace pour prévenir la transmission croisée des virus comme le SARS-Cov2. Compte tenu des modes de transmission du SARS-Cov2 (directe par gouttelettes ou indirecte par les mains), l'HDM doit être réalisée fréquemment dans tous les milieux communautaires (domicile, écoles, lieux de travail, etc.).

1.4. Port de masque grand public :

Il complète ces 3 mesures principales. Un masque grand public est un masque ayant démontré une efficacité de filtration d'au moins 70 % pour des particules de 3 microns émises pour la personne portant le masque.

Des règles précises doivent être appliquées pour une efficacité maximale :

- Les masques doivent être portés systématiquement par tous dès lors que les règles de distanciation physique ne peuvent être garanties. Le double port du masque (par les 2 personnes possiblement en contact) garantit en effet une protection efficace.
- Les masques doivent être entretenus selon les indications données par le fabricant concernant le lavage (nombre de lavages, température etc.).
- Les masques doivent être ajustés et couvrir la bouche et le nez.
- Les mains ne doivent pas toucher le masque quand il est porté.
- Le sens dans lequel il est porté doit être impérativement respecté : la bouche et le nez ne doivent jamais être en contact avec la face externe du masque. Une HDM est impérative après avoir retiré le masque.
- Le port du masque ne dispense pas du respect, dans la mesure du possible, de la distanciation sociale et dans tous les cas de l'HDM.

2. Moyens de prévention pour les professionnels de santé :

2.1. En milieu hospitalier ou médico-social :

les précautions standard des professionnels de santé pour lutter contre l'infection sont les suivantes :

- l'hygiène des mains
- l'utilisation des équipements de protection individuelle (EPI) pour éviter le contact direct avec le sang, les liquides biologiques, les sécrétions (y compris les sécrétions respiratoires) et la peau lésée des patients.
- la prévention des piqûres d'aiguille accidentelles ou les blessures par objets tranchants, la gestion des déchets, le nettoyage et la désinfection du matériel et la détergence/désinfection de l'environnement.
- Les professionnels de santé doivent porter un masque chirurgical dès lors qu'ils se trouvent moins de 2 mètres d'un patient.
- Les patients doivent être hospitalisés dans des chambres individuelles, ou être regroupés selon leur diagnostic étiologique.
- Lorsque les soins sont prodigués en contact étroit avec un patient présentant des symptômes respiratoires (tels que toux ou éternuements), les professionnels de santé doivent porter une protection oculaire (masque ou lunettes de protection) pour se protéger de la projection éventuelle de sécrétions.
- Lors de la réalisation de gestes invasifs ou de manœuvres au niveau de la sphère respiratoire ou ORL à risque de générer un aérosol (ex. intubation/extubation, aspiration endo-trachéale, fibroscopie bronchique, aérosolthérapie, kinésithérapie respiratoire, etc.), les professionnels de santé porteront un masque de protection respiratoire filtrant de type FFP2 et complété par le port de gants à usage unique, d'une surblouse à manches longues, d'une protection oculaire. Dans la mesure du possible, ces gestes doivent être pratiqués dans des chambres individuelles convenablement ventilées, à savoir des chambres à pression négative.

3. Vaccination :

Avant la pandémie de COVID-19, aucun vaccin contre une maladie infectieuse n'avait été élaboré en moins d'un an et aucun vaccin n'existait pour lutter contre un coronavirus humain. Il existait toutefois une base de connaissances sur la fonction et la structure des coronavirus, causant des maladies comme le MERS ou le SRAS.

Plusieurs approches technologiques ont été explorées. Certains vaccins ont été favorisés et soutenus institutionnellement et financièrement. Les nouvelles technologies comme les vaccins à vecteur viral et les vaccins à ARN ont ainsi été encouragées. Des technologies plus classiques comme les vaccins de sous-unité protéique et les vaccins à virus inactivé ont également été maintenues. Par contre en 2021, il n'y a aucun vaccin à virus vivant atténué encore disponible.

En avril 2021, selon l'OMS, il y aurait 88 vaccins contre le SARS-Cov2 accordés ou en phase d'étude clinique, ainsi que 184 vaccins potentiels à l'étude. Certains vaccins analysés lors d'essais cliniques de phase III ont prouvé une efficacité allant jusqu'à 95%. 13 vaccins sont admis par au moins une autorité nationale pour administration au public :

- Pfizer-Biotech et Moderna : vaccins à ARN.
- Oxford-Astra Zeneca, Sputnik, Convidecia et Johnson and Johnson : vaccins à vecteur viral.
- CoronaVac, CoviVac, WIBP-CorV, BBIBP-Corv et Covaxin : vaccins à virus inactivé.
- RBD-Dimer et EpiVacCorona : vaccins de sous-unité protéique.

Plusieurs pays ont mis en place des campagnes de vaccination visant la population à risque, comme les personnes âgées et ceux à haut risque d'exposition. Au 18 avril 2021, 905 millions de doses de vaccin anti-COVID-19 ont été administrées dans le monde[84].

XIV. Traitement :

Il n'existe pour le moment aucun traitement capable d'éradiquer le virus contre le COVID-19. Le traitement du COVID-19 repose initialement sur la prévention de la contamination. Cependant, la plupart des symptômes de la maladie sont traitables et une prise en charge médicale rapide peut atténuer les risques[68].

Dans environ 80 % des cas, les patients guérissent spontanément, sans avoir besoin de traitement particulier. Les cas les plus graves sont pris en charge dans des unités de soins intensifs à l'hôpital où ils font l'objet d'une surveillance étroite.

Plusieurs molécules, dont l'activité anti-coronavirus ou d'autres types de virus a montré leur efficacité afin, en particulier, de désengorger les services de réanimation et ainsi de sauver un maximum de vies. Il s'agit de molécules HTA* (host- targeting antiviral) ciblant indirectement le virus, comme la chloroquine, qui interférerait avec le cycle du virus en altérant possiblement l'étape d'entrée par endocytose du virus, ou de molécules qui affectent directement le virus, les DAA (direct-acting antiviral), en interférant avec son assemblage ou sa réplication.

D'autres molécules ciblent les conséquences, notamment inflammatoires, de l'infection qui sont à l'origine des détresses respiratoire observées. Toutes ces molécules HTA et DAA font l'objet d'essais intégrant des cohortes de patients plus ou moins importantes [85].

1. Objectifs :

Le traitement du COVID-19 a pour objectif :

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

2. Agents thérapeutiques :

Le SARS-Cov2 est un virus à acide ribonucléique (ARN) qui se fixe à l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (Angiotensin-Converting Enzyme [ACE2]) par l'intermédiaire d'une protéine de fusion, la protéine de spicule [S]. Une fois dans la cellule, le virus libère son ARN viral et détourne la machinerie cellulaire à son profit. Les virus nouvellement synthétisés quittent la cellule pour en infecter d'autres, en déclenchant une réaction immunitaire et inflammatoire importante.

Quatre cibles potentielles de traitement se dégagent (figure 60):

- l'entrée du virus dans la cellule : des données in vitro suggèrent que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, en s'opposant à la glycosylation d'ACE2, pourraient empêcher la pénétration des SARS-Cov2.
- le clivage et l'assemblage des protéines virales : il s'agit de la piste des inhibiteurs des protéases utilisés dans le cadre de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Lopinavir notamment).
- la réplication virale : en bloquant l'ARN-polymérase qui permet au virus de reproduire son matériel génétique, cette recherche concerne le Remdésivir .
- la réaction immunitaire liée à la production massive de cytokines : l'hydroxychloroquine à nouveau, les corticoïdes, les interférons (IFN) et le Tocilizumab .

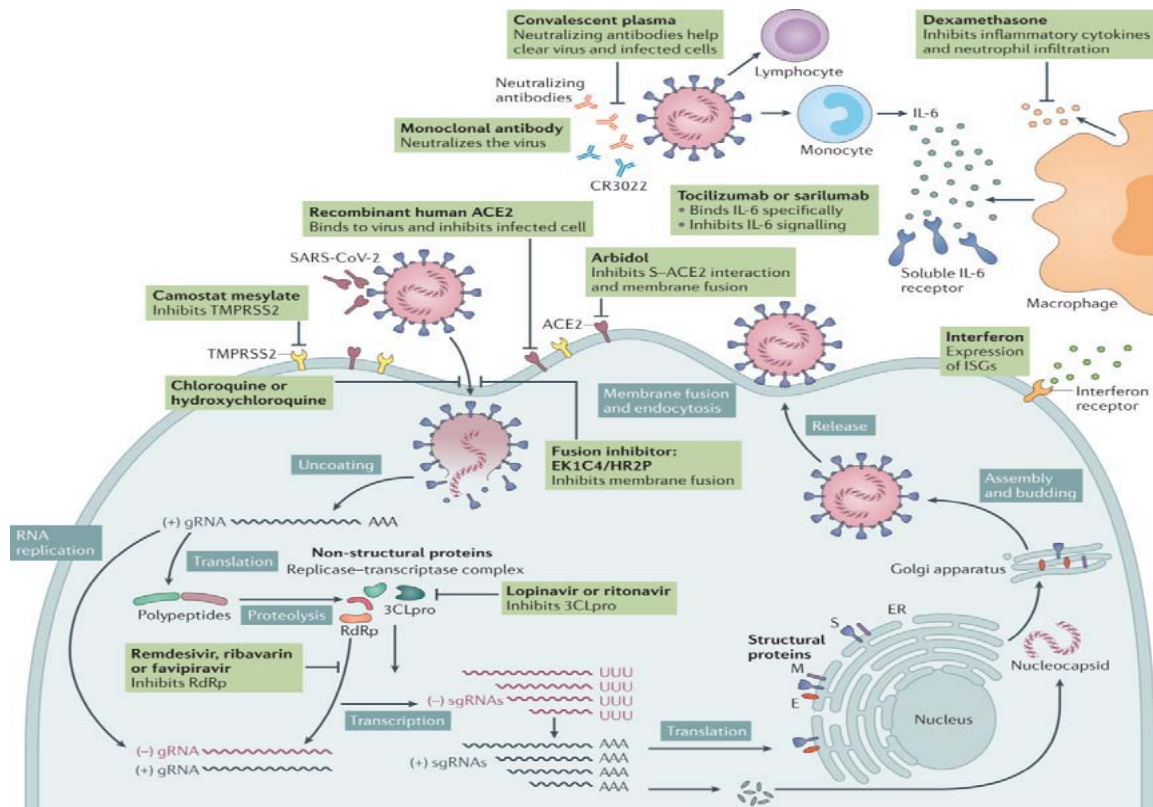


Figure 60 :Principaux cibles d'agents thérapeutiques [12].

2.1. Antiviraux :

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

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement antiviral dont l'efficacité a été confirmée contre SARS-Cov2. Bien que ces médicaments antiviraux soient prometteurs dans le traitement de COVID-19, une surveillance de leur tolérance et de leur résistance est nécessaire. En effet, ces médicaments peuvent être à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves pour le malade, et une mutation potentielle du coronavirus peut conduire à la résistance aux médicaments.

a. Remdésivir [86] :

Le Remdésivir est un analogue nucléosidique de l'adénosine interférant avec l'ARN polymérase permettant la réplication du SARS -Cov2, qui a été initialement développé contre le virus Ebola.

Le Remdesivir a une bonne efficacité en inhibant potentiellement l'ARN polymérase et en réduisant la réplication du virus conduisant à une diminution du titre viral.

Pour les patients présentant des formes légère ou modérément sévère et ne nécessitant pas d'assistance respiratoire, le Remdesivir n'offre pas de bénéfice significatif au 28ème jour et son utilisation n'est pas recommandée. Pour les personnes présentant un risque élevé d'hyper inflammation, diagnostiquées tôt au cours de la maladie (10 jours) et nécessitant une oxygénation supplémentaire, le Remdesivir raccourcit le temps de récupération et réduit le risque de progression. Ce paramètre cliniquement important est rentable dans certains contextes de soins de santé.

Les risques et les avantages du Remdesivir chez les patients présentant un COVID-19 sévère et nécessitant de l'oxygène à haut débit ou une ventilation mécanique sont incertains.

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

Néanmoins, la différence de mortalité observée n'était pas statistiquement significative et l'essai ayant été arrêté prématurément, il n'était pas possible de conclure sur ce point. Cette étude a néanmoins conduit la Food and Drug Administration à attribuer au Remdesivir une autorisation d'utilisation d'urgence pour les formes graves de COVID-19.

b. Lelopinavir/Ritonavir [87] :

Le Lopinavir-Ritonavir est un inhibiteur de la protéase du VIH et est indiqué en association avec d'autres produits antirétroviraux pour le traitement des adultes, adolescents et enfants de plus de 2 ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

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

De plus l'anorexie, les nausées, les douleurs abdominales, la diarrhée ou la gastrite aiguë sont considérés comme les effets indésirables les plus imputables au traitement par Lopinavir / Ritonavir.

Le risque de lésion hépatique, de pancréatite, d'éruptions cutanées sévères, de lésions rénales aiguës et d'infections secondaires, ainsi que les interactions médicamenteuses dues à l'inhibition du CYP3A, lui ont été également imputables lors des essais cliniques. Ce qui justifie une surveillance de la tolérance de ce médicament et des inquiétudes quant à l'utilisation de schémas posologiques plus élevés ou plus longs pour l'amélioration des résultats cliniques.

c. Chloroquine et l'Hydroxychloroquine [88] :

Les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine seraient multiples, notamment une alcalisation lysosomiale induisant une inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire, un blocage de la réplication virale, une modification de glycosylation des protéines (notamment de l'ACE 2) et un effet immuno-modulateur celui là est médiée par son activité d'inhibition de la signalisation des TLR7 et 9, conduisant à la diminution de la sécrétion d'IFN-I, mais également de régulation de l'activation lymphocytaire T et de la sécrétion de cytokines inflammatoires. Son utilisation à la phase initiale de l'infection pourrait alors prévenir l'évolution vers la phase inflammatoire.

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

Ces derniers mois, plusieurs études ont examiné le rôle de l'hydroxychloroquine, avec ou sans azithromycine, pour le traitement du COVID-19 et ces données sont devenues récemment disponibles. Une petite étude non randomisée a été menée en France, à laquelle ont participé 20 patients atteints de la maladie sévère du COVID-19. Les 20 patients ont été traités par hydroxychloroquine, avec ou sans azithromycine. Cette étude a montré que l'hydroxychloroquine réduisait la charge du SRAS-Cov2 et que l'effet était renforcé par l'ajout d'azithromycine[89].

Le traitement à l'hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine n'a pas réduit les admissions en unité de soins intensifs ni les décès au 21^e jour après l'admission à l'hôpital. Il est important de noter que 7 patients traités par l'hydroxychloroquine ont développé un allongement de l'intervalle QT et que l'arrêt du traitement a été nécessaire [90] donc , il est primordial de surveiller la tolérance de cette molécule.

2.2. Agents immunomodulateurs :

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

a. Anti-interleukines :

Les anti-interleukines sont des anticorps utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde.

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

Une étude monocentrique portant sur 154 patients COVID-19 nécessitant une ventilation mécanique a évalué l'efficacité et la sécurité du Tocilizumab et le médicament a été associé à une baisse de la mortalité malgré une fréquence élevée d'infections[91].

Dans une revue de cas observationnelle rétrospective monocentrique qui a réuni 557 patients COVID-19 gravement malades (atteinte pulmonaire > 25% + SatO₂(AA) <90%) admis dans le service de soins intensifs. Les patients sont divisés en 2 groupe : un groupe Tocilizumab (groupe TCZ) et un groupe Non Tocilizumab (NON TCZ) pour faciliter la comparaison. L'étude a montré que l'utilisation du Tocilizumab chez les patients des unités de soins intensifs atteints de pneumonie sévère COVID-19 n'a pas contribué à une différence significative dans la réduction

de la durée d'hospitalisation. Cependant, la ventilation mécanique invasive était moins nécessaire chez les patients recevant le Tocilizimab que chez les autres. De plus, il y avait un bénéfice de mortalité associé à l'utilisation du Tocilizimab, mais seulement avant 10 jours d'hospitalisation [92].

b. Corticoïdes :

Les corticoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être utiles lors de l'inflammation systémique dérégulée. Cependant, des craintes existent quant à une aggravation de l'infection et à une clairance virale retardée, en lien avec leurs effets immunosuppresseurs. Ils sont à ce titre contre-indiqués pour le traitement des symptômes de la COVID-19.

L'utilisation de corticostéroïdes dans le traitement du SRAS est controversée, D'une part, les données d'observation du SRAS suggèrent que méthylprednisolone à haute dose pourrait être utile pour moduler les réponses inflammatoires et les lésions pulmonaires[93].

D'autres part, l'utilisation des corticoïdes est associée à un risque accru d'infection bactérienne, à une mortalité accrue et même à une résistance aux antiviraux dans la pneumonie [94]

Cependant, les résultats d'une étude de cohorte rétrospective chez 201 patients avec COVID-19 ont confirmé que l'utilisation de la méthylprednisolone (1 à 2 mg / kg IV par jour pendant 5 à 7 jours) pouvait être bénéfique pour les patients qui développent des SDRA et réduire le risque de décès [95].

c. Plasma convalescent [96] [88] :

Le plasma provenant de patients qui ont été guéris de l'infection par le COVID-19, à savoir le plasma de convalescence, est un traitement qui a une longue histoire dans d'autres maladies infectieuses, mais qui reste exploratoire dans le contexte du SRAS-Cov2. En cas de pandémie, le plasma de convalescence pourrait constituer une source d'anticorps antiviraux facilement accessible.

Le plasma convalescent peut offrir diverses actions bénéfiques dans la maladie COVID-19. Tout d'abord, le mécanisme apparent est lié au fait que les anticorps du plasma de convalescence peuvent supprimer la virémie. L'administration de plasma de convalescence à un stade précoce de la maladie serait théoriquement plus efficace.

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

d. Immunoglobulines polyvalentes :

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

Cependant, la gammaglobuline intraveineuse est considérée comme le médicament immun modulateurs le plus sûr et le plus disponible pour le traitement des infections graves et de la septicémie. Plusieurs anticorps monoclonaux neutralisants du SRAS-Cov2 sont actuellement évalués dans le cadre d'essais cliniques. Ces anticorps ciblent des régions spécifiques de la pointe virale, sont principalement de sous-type IgG1 et se caractérisent par une longue demi-vie. Cela indique qu'ils pourraient être administrés en une seule perfusion. Cependant, la biodisponibilité dans les tissus et organes affectés par COVID-19 reste inconnue [97].

2.3. Thérapies adjuvantes :

a. Antibiothérapie :

Une coinfection ou une infection croisée d'agents pathogènes bactériens comme le staphylococcus aureus peut être rencontrée chez les patients atteints de pneumonie, en particulier ceux dans un état grave lors d'un traitement médical à l'hôpital. Il est nécessaire de tester la

cinétique de la procalcitonine (PCT) et de la protéine de réaction C (CRP) chez les patients COVID-19 pour le diagnostic et l'intervention en temps opportun d'une infection bactérienne.

La Société Américaine des Maladies infectieuses (IDSA) en 2018 recommande l'administration d'antibiotique en plus du traitement antiviral chez les patients atteints de pneumonie virale grave (pneumonie étendue, insuffisance respiratoire, hypotension et fièvre), et ceux dont l'état s'est détérioré après une amélioration initiale ou ne s'est pas amélioré après 3 à 5 jours de traitement antiviral. Ainsi, un traitement antibiotique est recommandé dans le traitement des patients COVID-19[98].

a.1. Azithromycine :

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

Plusieurs travaux ont évalué l'option thérapeutique chloroquine- azithromycine dans la prise en charge du COVID-19 par une négativation rapide de la RT-PCR [89].

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

b. Anticoagulants :

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

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRAS) résultant de l'activation du système de coagulation est également l'une des complications les plus courantes chez les patients. Un traitement à l'héparine peut donc être utile pour atténuer cette coagulopathie pulmonaire. Une méta-analyse a noté que le traitement d'appoint par HBPM peut réduire le risque de mortalité de

7 jours de 48% et le risque de mortalité de 28 jours de 37% en plus d'améliorer considérablement le rapport PaO₂ / FiO₂ (l'amélioration est particulièrement importante dans le sous-groupe recevant une HBPM à forte dose ≥ 5000 unités / jour) [99,88] (figure 61).

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

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

Figure 61 : Prévention et traitement des complications thrombotiques dans la COVID-19

c. Vitamines et micronutriments :

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

Le zinc est un micronutriment essentiel. Avec des concentrations systémiques et intracellulaires strictement réglementées, et il a développé une activité antivirale efficace. Bien que les effets synergiques et ou additifs du zinc et de la chloroquine/Hydroxychloroquine ne sont pas confirmés, des auteurs ont émis l'hypothèse qu'une supplémentation efficace en zinc pendant le traitement de COVID-19 avec association CQ ou HCQ peut entraîner une augmentation des niveaux intracellulaires du zinc en général, et une inhibition plus efficace de la réplication intracellulaire du SRAS-Cov2 améliorant ainsi les résultats cliniques des patients COVID-19 traités par CQ ou HCQ [100].

2.4. Oxygénothérapie et ventilation mécanique [96] [34] :

Une hypoxémie peut survenir en raison d'une altération des fonctions respiratoires par COVID-19. Le traitement de supplémentation en oxygène peut corriger l'hypoxémie, soulageant les dommages aux organes secondaires causés par la détresse respiratoire et l'hypoxémie.

Une méta-analyse a montré que chez les patients infectés par le COVID-19, l'incidence du Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est d'environ 15%. De plus, entre 50% et 85% des patients admis dans les services des urgences présentent une hypoxémie/ou un épuisement respiratoire. Par conséquent, un soutien respiratoire rapide et efficace peut contribuer à réduire les complications et à améliorer la survie de ces patients gravement malades.

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

est admis aux soins intensifs pour d'autres types d'oxygénation ou de ventilation nécessitant un monitoring rapproché.

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

2.5. Autres thérapies [96] :

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

3. Modalités thérapeutique :

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

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

Les modalités thérapeutiques doit dépendre :

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

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

4. Recommandations thérapeutiques de l’OMS[101] :

4.1. Antiviraux, immun modulateurs et autres traitements d’appoint pour la COVID-19 :

L’administration des traitements suivants n’est pas recommandée en dehors des essais cliniques pour traiter ou prévenir la COVID-19 :

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

4.2. Corticothérapie et COVID-19

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

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

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

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

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

4.3. Antibiothérapie :

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

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

4.4. Prise en charge de la forme bénigne du COVID-19 :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6. Prise en charge de la forme sévère :

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

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

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

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

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

Les patients présentant une insuffisance respiratoire hypoxémique et une instabilité hémodynamique, une défaillance multiviscérale ou une altération de conscience ne doivent pas être traités par OHD ou VNI en remplacement d'une autre option comme la ventilation invasive.

Les patients placés sous OHD ou VNI à titre d'essai doivent être surveillés et pris en charge par du personnel expérimenté en OHD et/ou VNI et capable de procéder à une intubation endotrachéale en cas de dégradation rapide ou d'absence d'amélioration après un essai de courte durée (1 heure environ).

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

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

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

Pour les patients adultes atteints de SDRA sévère ($PaO_2/FiO_2 < 150$), il est recommandé de pratiquer la ventilation en décubitus ventral pendant 12–16 heures par jour.

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

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

- Administrer 250 à 500 ml de solution cristalloïde en bolus rapide au cours des 15 à 30 premières minutes.
- Administrer des vasopresseurs (norépinephrine, l'épinephrine, la vasopressine et la dopamine) si l'état de choc persiste pendant ou après la réanimation liquidienne.

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

a. Thromboembolie :

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

b. Effets indésirables des médicaments :

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

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

c. Prévention des autres complications :

c.1. Réduire le nombre de jours de ventilation mécanique invasive par les mesures suivantes :

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

c.2. Réduire l'incidence de la pneumopathie acquise sous ventilation :

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

Convenablement, lorsqu'il est souillé, ou tous les 5 à 7 jours.

c.3. Réduire l'incidence des infections sanguines liées au cathéter :

- En respectant les règles d'asepsie avant la mise en place du cathéter, et de le retirer s'il n'est plus fonctionnel.

c.4. Réduire l'incidence des escarres :

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

c.5. Réduire l'incidence de l'ulcère de stress et des saignements gastro-intestinal :

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

c.6. Réduire l'apparition d'une résistance aux antibiotiques :

- En favorisant la prescription et l'utilisation appropriées d'antimicrobiens pendant la pandémie de COVID-19.

5. Recommandation thérapeutiques au Maroc [102] :

5.1. Prise en charge du cas possible :

Voies de découverte d'un cas COVID-19 possible :

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

La prise en charge aura lieu en règle, au niveau de structures hospitalières, conventionnelles ou non conventionnelles.

La prise en charge sera démarrée en présence d'un tableau clinique et/ou radiologique très évocateur de COVID-19, donc il faut démarrer le traitement sans délai après avoir réalisé un bilan pré-thérapeutique, et faire un prélèvement pour confirmation virologique.

5.2. Prise en charge du cas confirmé ou probable :

- **Les cas asymptomatiques seront mis sous traitement de 1 ère intention pendant 7 jours :**
 - En l'absence de facteurs de risque, ces patients seront traités à domicile, avec un isolement durant les 7 jours de traitement et 7 jours supplémentaires, soit un total de 14 jours d'isolement.
 - Afin de détecter précocement tout signe d'aggravation ou effet indésirable du traitement, un suivi médical étroit de l'état de santé de ces patients doit être assuré.
 - Devant la survenue de n'importe quel signe, le patient doit se présenter à la structure sanitaire de prise en charge la plus proche tout en précisant qu'il a été COVID-19 positif.
- **Les cas symptomatiques seront hospitalisés et mis sous traitement de 1 ère intention pendant 10 jours.**

5.3. Critères de guérison :

Pour un cas symptomatique (confirmé ou probable) : La guérison sera annoncée à l'issue de la période de traitement de 10 jours, en plus de la présence des deux critères suivants :

- Normalisation du bilan biologique.
- Bonne amélioration clinique, avec une apyrexie pendant 3 jour successive.

Pour un cas asymptomatique : la guérison ne peut être évoquée qu'à l'issue des 7 jours de traitement, sans l'apparition d'aucun signe suggestif de la maladie.

5.4. Prise en charge en post-guérison :

Le patient doit compléter le confinement pour une durée de 14 jours après le début de la prise en charge (les 14 jours inclus la période d'hospitalisation).

Durant le confinement le patient guéri doit appliquer strictement les mesures suivantes :

- Isolement à domicile dans une chambre individuelle avec le port d'un masque chirurgical en présence d'une tierce personne.
- Les règles d'hygiène individuelle à bien respecter, y compris la désinfection des selles à l'eau de javel au moins 10 minutes avant nettoyage.

5.5. Suivi de pharmacovigilance :

Tout patient mis sous traitement de 1er ou de 2ème intention doit être surveillé activement à la recherche d'éventuels effets indésirables.

5.6. Protocole thérapeutique :

a. Traitement de première intention :

Chloroquine : 500 mg X 2/j pendant 7 jours ou hydroxychloroquine : 200 mg X 3/j pendant 7 jours en association avec l'Azithromycine : 500 mg le premier jour, puis 250 mg/jour pendant 6 jours.

b. Traitement de deuxième intention :

- Association Lopinavir/Ritonavir : 400 mg X 2/j durant 7 jours.
- Antibiothérapie : Non systématique, indiquée si surinfection bactérienne. Amoxicilline + acide clavulanique 3g/jour, Levofloxacin 500 mg/jour en une seule prise ou Moxifloxacin 400 mg /jour en une seule prise.
- Nébulisation : à utiliser si besoin, en prenant en considération les infections liées aux soins.
- Héparine à bas poids moléculaire : si alitement ou risque thrombotique.

c. Bilan pré-thérapeutique :

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

5.7. Critères de transfert en réanimation :

Le transfert en réanimation se fait devant la présence d'au moins un des critères suivants :

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

Discussion des résultats

I. Profil épidémiologique

1. Fréquence d'admission :

L'aspect général de la courbe d'admission montre une ascension du nombre de cas hospitalisés durant le mois de décembre puis une descente conséquente de ce nombre vers le mois de février. Le pic observé se situait durant le mois de décembre (figure 42).

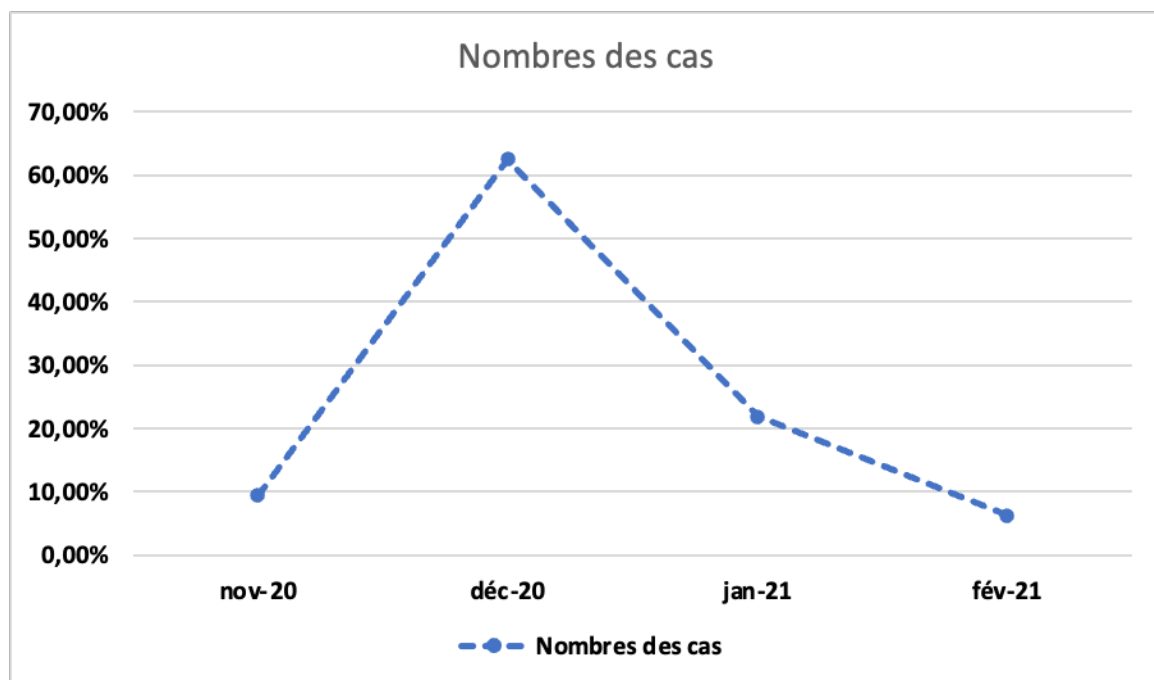


Figure 42 : Graphique des admissions durant la période d'étude.

En comparant l'aspect de cette courbe aux données épidémiologiques des admissions COVID-19 durant la même période au Maroc, nous constatons un aspect semblable entre les deux courbes. En effet l'ascension des cas admis en réanimation dans notre étude était superposable à la l'échelle nationale qui se caractérisait par une augmentation des cas confirmés et des admissions aux service de réanimation (figure 42,43).

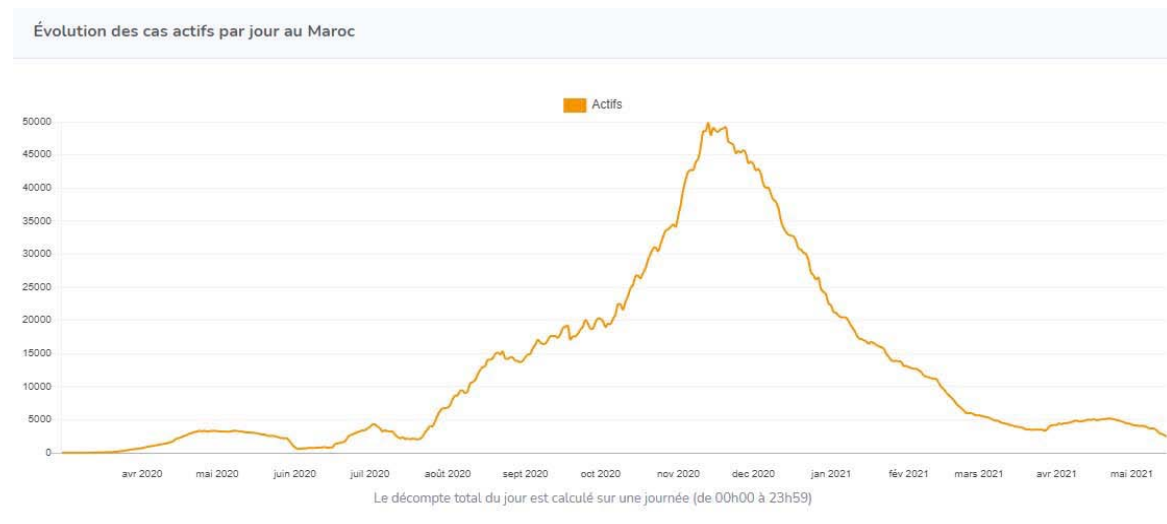


Figure 43 : évolution des cas COVID-19 au Maroc.

2. Âge et Genre :

L'infection par le Sars Cov2 peut toucher la population à tout âge et peut atteindre les deux sexes, avec une légère prédominance masculine.

Dans notre série, la médiane d'âge observée est de $65\text{ans} \pm 12,38$, avec des extrêmes de 43 et 88ans la tranche d'âge prépondérante est celle des 60–79ans (50% des cas). La population de notre étude est principalement composée d'hommes avec un pourcentage de 84,4% soit un sex-ratio de 5,4 (tableau XV).

Ceci est concordant avec les données des études nationales et internationales (tableau 15) à l'exception de la série de Benkirane et al.[107] où la population étudiée était plus jeune avec une médiane d'âge plus basse ($43.80 \pm 15.75\text{ans}$) et une égalité du genre avec un sex-ratio à 1 (tableau XV).

Tableau XV : Âge et Sexe des cas COVID-19 dans les différentes études.

Auteur	Année	Ville	Taille d'échantillon	Médiane ± écart-type de l'âge (année)	Portion prépondérante	Sexe masculin (%)
Huang et al.[110]	2020	Chine	41	49	25-49ans	73%
Wu et al.[111]	2020	Chine	201	51	Inferieur à 65ans	63,7%
Grasselli et al.[112]	2020	Italie	3988	63	-	79,9%
Errifaiy H et al.[108]	2021	Marrakech	102	61,83±11	-	65,7%
ziadi et al.[109]	2020	Marrakech	1618	59±16.5	-	74.5%
Benkirane et al.[107]	2020	Casablanca	108	43.8±15.75	18-35ans	50%
Notre étude	2020-2021	Agadir/ Maroc	32	65±12,38	60-79ans	84%

3. Comorbidités et IMC :

Dans notre série, 27 patients soit 84% de la population étudiée présentaient des tares. 18,75% des patients avaient un IMC > 30kg/m².

Les comorbidités sont des facteurs de risques possibles d'augmentation de la sévérité de la COVID-19. Dans la plupart des études nationales [107,108,113,114] et internationales [111,112] le diabète, l'HTA et l'obésité constitue les tares les plus fréquents ce qui est concordant avec notre étude. (tu peux développer un peu plus : je constate par exemple que c'est l'HTA qui est la pathologie la plus fréquente dans notre série, c'est le cas de [107, 111, 112, 113] alors que le diabète est plus fréquent dans l'études de Errifaiy H et al. [108] . Par ailleurs, je constate que sur l'échantillon étudié et en le comparant aux études nationales [107,108, 113,114] et internationales

[111,112], notre série se distingue par le pourcentage le plus important des comorbidités (84%) alors que dans les autres séries nationales [107,113] il est plus faible respectivement 45,5% et 28,7%.(tableau XVI).

Tableau XVI : Résumé de pourcentage des comorbidités dans les différentes études.

Comorbidité\études	Grasselli et al.[112]	Wu et al.[111]	El Aidaoui et al.[113]	Benkirane et al.[107]	Errifaiy et al.[108]	akdad et al.[114]	Notre étude
Hypertension	41,19%	19,4%	26,9%	14,8%	40,2%	4,7%	37,5%
Diabète	13,36%	10,9%	14,2%	12%	59,8%	12,5%	12,5%
Obésité (IMC>30kg/m ²)	-	-	-	28,8%	45,4%	-	18,75%
Cardiopathie	12,88%	4%	11,9%	1,9%	8,8%		-
Pourcentage total comorbidités	60,5%	32,8%	45,5%	28,7%	-	-	84%

4. Délai d'apparition des symptômes respiratoires :

Selon les études nationales et internationales [109,110,112,113,115,116,117] la médiane du délai d'apparition des symptômes respiratoires est supérieur à 7 jours ce qui est discordant avec nos données qui ont objectivées un délai de $4 \pm 3,72$ jours par contre l'étude faite par El Madkouri et al.[115] ainsi de FU et al.[116] confirment nos résultats (tableau XVII).

Cette différence est expliquée par la démarche diagnostic adoptée au cours de la première vague ou un dépistage précoce réalisé chez 85.6% patients de la série qui étaient en contact avec un cas confirmé.

Tableau XVII : Résumé des délais d'apparition des symptômes respiratoire dans la littérature.

Auteur	Année	Ville	Taille de l'échantillon	Le délai moyen entre l'apparition de la symptomatologie et l'admission
Grasselli et al.[112]	2020	Italie	3988	10jours
Huang et al.[110]	2020	Chine	41	8jours
Fu et al.[116]	2020	Chine	75	5,4±3,5jours
El Aidaoui et al.[113]	2020	Casablanca	134	7jours
Kantri et al.[117]	2021	Casablanca	134	7jours
Ziadi et al.[109]	2021	Marrakech	1618	7 jours
El madkouri et al.[115]	2021	Marrakech	318	4jours
Notre étude	2020-2021	Agadir	32	4,31±3,72jours

II. Profil clinique :

Selon notre série, la médiane de la SpO₂ à l'air ambiant est de 78±9,49%, la moitié des patients admis avaient une hypoxie sévère avec une SpO₂ inférieure à 79%. Nos données sont inférieures aux résultats des études nationales [108,113,118] et internationales [119,120]. La prédominance des cas graves dans notre étude est responsable de l'état hypoxique grave des cas de notre série (tableau XVIII).

Par contre, la médiane de la SpO₂ après supplémentation en oxygène dans notre étude (90±5,05% est supérieure par rapport à l'étude de Ennassimi et al.[16] 79%±8 (tableau XVII)

Dans notre étude la classe prépondérante des patients hypoxiques est celle de la SpO₂ <79% ce qui est proche des études publiées à l'échelle nationale [108,113,118] et internationale [119,120] (tableau XVIII).

Tableau XVIII : Comparaison des moyennes et écart-types de la SpO₂ à l'air ambiant et de SpO₂ après supplémentation en oxygène dans les différentes études.

Auteur	Année	Ville	Taille d'échantillon	SpO ₂ à l'air ambiant	Classe la plus fréquente selon l'hypoxie	Médiane De la SpO ₂ sous MHC.
Mejía et al. [119]	2020	Lima Peru	369	87%	SpO ₂ < 80% (55,19%)	-
Xie et al. [120]	2020	Chine	140	-	-	95%
El Aidaoui et al. [113]	2020	Casablanca	134	95%±5	-	-
Ennassimi et al. [118]	2021	Marrakech	102	-	-	79%±8
Errifaiy et al. [108]	2021	Casablanca	102	-	SpO ₂ entre 79%-89% (61,1%)	-
Notre série	2020-2021	Agadir	32	78%±9,49	SpO ₂ < 79% (50%)	90%±5,05

Selon notre série d'étude la fréquence respiratoire et cardiaque est élevée avec une médiane respectivement de 35±5,64cpm et 90±5,05bpm, ceci est retrouvé par les études nationales et internationales à l'exception de l'article El Aidaoui et al.[113] (17±5cpm et 82±12bpm), cette différence est expliquée par la prédominance des formes graves dans notre échantillon (tableau XIX).

La médiane de la PAS et PAD (138±21,32mmHg et 75±12,05mmHg) est proche des résultats rapportés dans la littérature[113,118,119] (tableau XIX).

Selon l'étude de Benkirane et al.[107] la médiane de la glycémie est de 6,05mmol/l ce qui est discordant avec nos résultats 12,56±4,62mmol/l cette discordance est expliquée par la prédominance des formes graves dans notre échantillon (tableau XIX).

Tableau XIX : Comparaison des moyennes et écart-types des caractéristique cliniques des cas.

	Mejía et al. [119]	Ennassimi et al. [118]	El Aidaoui et al. [113]	Benkirane et al. [107]	Notre étude
Fréquence Respiratoire (cpm)	28	35±5,3	17±5	-	35±5,64
Fréquence Cardiaque (bpm)	108	90±18	82±12	-	90±5,05
Pression Artérielle Systolique (mmHg)	110	128±22	128±14	-	138±21,32
Pression Artérielle Diastolique(mmHg)	70	65.5±13	67±9	-	75±12,05
Glycémie Capillaire (mmol/l)	-	-	-	6,05	12,56±4,62

III. Profil paraclinique

Les anomalies biologiques les plus observées dans notre série étaient l'hyperleucocytose dans 56% des cas et la lymphopénie dans 72% des cas. Par contre, l'anémie et la thrombopénie étaient plus rare respectivement 25% et 12% (tableau XX).

1. Hémoglobine

La médiane de la valeur d'hémoglobine observée chez les patients de notre série est de 13,9±1,23g/dl (tableau XXI)

Ce résultat est proche de celui de Fu et al.[121] 13,8±1,6g/dl, et reste dans les limites des séries de Li et al.[122] (12,1g/dl) et de Benkirane et al. (14.02±1,44g/dl) [107] (tableau XXI).

Cependant, le taux d'hémoglobine n'a pas été identifié comme facteur de risque de survenue d'une forme sévère de la COVID-19 (p=0,546) (tableau XXII).

2. Plaquettes

Dans notre étude, la médiane des plaquettes observée est de 263.24±158.49x10³/ mm³. C'est le cas de l'étude de El Aidaoui et al.[113] qui a noté un résultat semblable de 266.10³/mm³ (tableau XXI)

Une thrombopénie a été trouvée chez 12% de notre série, ce qui est similaire au résultat de Benkirane et al.[123] (tableau XX).

Dans notre série, le taux de plaquettes n'a pas été identifié comme facteur de risque de survenue d'une forme sévère de la COVID-19 ($p=0,646$) (tableau XXII).

3. Leucocytes

Dans notre étude, la médiane des leucocytes est de $12.54 \pm 4.08 \times 10^3 / \text{mm}^3$. C'est le cas de l'étude de Li et al. ($11.01 \times 10^3 / \text{mm}^3$)[122]. Par contre, dans la série de Errifaiy et al. [108] la médiane des leucocytes était supérieur à la nôtre de ($20.38 \times 10^3 / \text{mm}^3$) (tableau XXI).

L'hyperleucocytose a été observée chez 56,25% des cas de notre série, ces résultats sont comparable à celui de la série de Li et al.[122] en terme de mediane ($11.01 \times 10^3 / \text{mm}^3$) et de fréquence (tableau XX,XXI).

Par contre, dans la série de Errifaiy et al.[108] la médiane des leucocytes était supérieure à la nôtre ($20.38 \times 10^3 / \text{mm}^3$) (tableau XXI).

La leucopénie a été retrouvée chez 6% de la population étudiée ce qui est proche des données de l'étude de Enassimi et al. (5,89%) [118] et Lamouassni et al. (6%) [123] (tableau XX).

4. Neutrophiles

Dans notre série, la médiane des neutrophiles est de $9.95 \pm 11.87 \times 10^3 / \text{mm}^3$. Elle est comparable à de Li et al. ($10.41 \times 10^3 / \text{mm}^3$)[122] et supérieure à celle de El Aidaoui et al.[113] et de Fu et al.[116] respectivement de $4.03 \times 10^3 / \text{mm}^3$ et de $3.50 \pm 2.21 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (tableau XXI). Le pourcentage de la neutrophilie était, lui, de 34%, ce qui est proche au résultat de la série de Huang et al.[110] (37%) (tableau XX).

Le taux de neutrophiles n'est pas corrélé à la sévérité de la maladie COVID-19 dans notre série puisque le $p=0,586$ (tableau XXII).

5. Lymphocytes

La médiane des lymphocytes dans notre étude est de $0.8 \pm 0.42 \times 10^3 / \text{mm}^3$. Ce résultat est proche de celui de Errifaiy et al. $0.94 \pm 0.53 \times 10^3 / \text{mm}^3$ [108] et inférieur à ceux de El Aidaoui et al.[113], de Benkirane et al.[107] et de Fu et al.[116] respectivement $1.45 \times 10^3 / \text{mm}^3$; $1.78 \pm 0.76 \times 10^3 / \text{mm}^3$ et $1.33 \pm 0.63 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (tableau XXI)

La différence dans les valeurs est expliquée par la prédominance des formes graves dans notre échantillon.

Le taux de lymphocytes est certes statistiquement corrélé à la survenue de de forme sévère de la COVID-19 ($p < 0.0001$), mais c'est également c'est un facteur de risque de gravité de l'infection à SARS CoV-2 (OR=9) (tableau XIV,XXII et XXIII).

En effet, la lymphopénie est un biomarqueur performant dans la prédiction de la survenue de forme sévère (AUC= 0.975) avec une sensibilité de 91,7% et une spécificité de 95% à des valeurs inférieures, dans notre série, au seuil de $807 / \text{mm}^3$. Ces résultats sont réconfortés par la majorité des études nationales [115,123,125] et internationales [116,126] Dans notre étude, la lymphopénie a été observée chez 72% des cas. Ce pourcentage est proche de celui de Huang et al. (63%) [110] et inférieure à celui Li et al.[122] et de Lmouassni et al.[123] respectivement 88% et 95% (tableau XXIII).

6. CRP

Dans notre série, la médiane de la CRP est de $207,15 \pm 106,51 \text{ mg/l}$. Cette valeur est relativement similaire à celles retrouvées dans les séries de Errifaiy et al.[108] et Enassimi et al.[118] respectivement $161,87 \pm 99,99 \text{ mg/l}$ et $233 \pm 113 \text{ mg/l}$ (tableau XXI).

Dans les séries de El Aidaoui et al.[113], Benkirane et al.[107], Li et al.[122] et Fu et al.[116], la valeur de la CRP était plutôt basse avec respectivement $11,8 \text{ mg/l}$, $2,25 \text{ mg/l}$, $91,1 \text{ mg/l}$ et 44 mg/l . Ceci peut être expliqué par la prédominance des formes graves dans notre étude (tableau XXI).

Tous les patients de notre étude avaient des taux de CRP élevés. Un résultat identique a été retrouvé dans la série de Enassimi et al.[118] (tableau XX).

Le taux du CRP est dans notre série, statiquement corrélé à la sévérité des cas avec un $p < 0,0001$. De plus, il ressort dans notre étude qu'il est un facteur de risque de gravité de l'infection SARS Cov2 avec un OR=4,8 (tableau XXII et XXIII).

De plus, la CRP est un biomarqueur performant dans la prédiction de la survenue de sévérité chez les patients COVID-19 (AUC=0,958) à des valeur supérieure au seuil de 147mg/l avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 83%. Ces résultats sont concordant avec les données de la littérature nationales [123,125,115] et internationales [116,126] (tableau XXII)

7. Ratio NLR

Le ratio NLR (Neutrophile Lymphocyte ratio) représente le nombre de neutrophiles périphériques divisé par celui des lymphocytes périphériques.

La médiane du Ration NLR de notre série est de $13,76 \pm 10,7$. Ce résultat est largement supérieur à celui de Fu et al. (2,3) [116]. Ceci est justifié principalement par la prédominance des cas graves dans notre étude (tableau XXI).

Ce ratio est statiquement corrélé à la survenue de la sévérités ($p=0,047$). Ceci est corroboré la littérature [116,123,126] (tableau XXII).

8. Créatininémie

Dans notre série, la médiane de la créatinine est de $9,55 \text{mg/l} \pm 3,50$. Ce résultat est proche de celui des séries de Li et al.[122] et Fu et al.[116] (tableau XXI)

Le pourcentage de l'hyper créatininémie dans notre étude est de 3%. Cette valeur est proche de l'étude faite par Zhou et al.[124] (4%) et est largement inférieure à celle de Enassimi et al.[118] de 67% (tableau XX).

Dans notre étude, le taux de la créatinine n'est pas corrélé statiquement à la survenue de forme sévère de la COVID-19 (tableau XII).

Tableau XX : Comparaison de la fréquence des anomalies biologiques dans différentes études.

Bilan	Notre Étude	Zhou et al.[124]	Huang et al.[110]	Li et al.[122]	Ziadi et al.[109]	Enassimi et al.[118]	Lamouassni et al.[123]	Benkirane et al.[107]	Notre Étude
Anémie	25%	15%	-	68%	-	-	17%	11,1%(H) 14,8%(F)	25%
Thrombopénie	12%	7%	5%	28%	-	17,6%	20%	14,8%	12,5%
Hyperleucocytose	57%	21%	30%	68%	-	63,7 %	21%	6,5%	57,14%
Leucopénie	6%	17%	25%	12%	-	5,89%	6%	12%	6,25%
Neutrophilie	34%	-	37%	72%	-	-	25%	-	33,33%
Lymphopénie	72%	40%	63%	88%	53%	90%	37%	24,1%	74,07%
Élévation de la CRP	100%	-	-	95%	-	100%	-	36,1%	100%
Hyper créatininémie	3%	4%	10%	33,3%	-	67%	-	-	3,12%

Tableau XXI : Résumé des moyennes et écart-types dans les études nationales et internationales.

Bilan	Li et al.[122]	Fu et al.[116]	Errifaiy et al.[108]	Ennassimi et al.[118]	El Aidaoui et al.[113]	Benkirane et al.[107]	Notre étude
Hémoglobine(g/dl)	12,1	13,8±1,6	-	-	14	14.02 ± 1,44	13,9±1,23
Plaquettes(x103/mm3)	150.	178.7 ± 66.0	286.01±106.44	247.67±139.53	266.	235.34 ± 77.15	263.24±158.49
Leucocytes(x103/mm3)	11.01	5.12	20.38±38.18	1.30±8.33	6.34	6.39	12.54±4.08
Neutrophiles(x103/mm3)	10.41	3.50 ± 2.21	-	-	4.03	-	9.95±11.87
Lymphocytes(x103/mm3)	0.52	1.33±0.63	0.94±0.53	1.02±1.03	1.45	1.78 ±0.76	0.80±0.42
Ration NLR	-	2.3	-	-	-	-	13,76±10,7
CRP (mg/l)	91,1	44	161,87±99,99	233±113	11,8	2,25	207,15±106,51
Créatininémie(mg/l)	7,5	7,3±2,5	-	1,72±2,34	-	-	9,55±3,50

Tableau XXII : Comparaison des valeurs statistiques des différentes études.

Variables\Études	Fu et al.[116]	Luo et al.[126]	Lamouasni et al.[123]	Ahnach et al.[125]	Elmadkouri et al.[115]	Notre Étude
L'âge	0.095	<0.001	0,428	<0.001	<0.001	0,008
Leucocytes	0.026	<0.001	<0,001	0.074	0.006	0,004
Ratio NLR	0.001	<0.001	<0,001	-	-	0,047
Lymphocytes	0,009	<0,001	< 0,001	<0,001	0,064	<0,0001
CRP	0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,0001

Tableau XXIII : Tableau comparatif des AUC, sensibilité, spécificité et odds ratio de la CRP et du taux de lymphocytes des différentes études.

Études\Mesures statistiques	AUC		Valeurs optimales prédictives		Sensibilités		Spécificité		OR	
	Biomarqueurs		Biomarqueurs		Biomarqueurs		Biomarqueurs		Biomarqueurs	
	CRP	LYM	CRP	LYM	CRP	LYM	CRP	LYM	CRP	LYM
Yang et al.[127]	0,787	0,643	26,30mg/l	16.62 mg•10 ⁻⁹	83.33%	79.17%	67.86%	53.57%	-	-
Wang et al. [128]	0,856	-	40,5mg/l	-	72,3%	-	84,6%	-	1.031	-
Zhang et al. [129]	-	0,935	-	585/mm ³	-	-	-	-	-	-
Ahnach et al. [125]	0,872	-	10mg/l	-	86,36%	-	70,3%	-	1,22	-
Notre étude	0,958	0,975	147mg/l	807/mm ³	95%	91,7%	83,3%	95%	4,8	9

IV. Profil thérapeutique :

Le protocole thérapeutique appliqué dans notre étude est le protocole national [106] qui préconise principalement l'utilisation de l'association HCQ -azithromycine en première intention ; les antiviraux (lopinavir / ritonavir) en deuxième position, ainsi que les corticoïdes et les anticoagulantes sans oublier la prise en charge ventilatoire. Les antibiotiques sont préconisés si des arguments en faveur d'une surinfection bactérienne sont présents.

Certaines données sur le traitement symptomatique manquaient dans les dossiers analysés ce qui a rendu leur analyse statistique impossible.

1. Corticothérapie et immunothérapie :

Dans notre étude, le traitement le plus utilisé était les bolus de méthylprednisolone dans 78% des cas puis son association avec le Tocilizumab dans 16% des cas. Ceci n'est pas concordant avec les données de la littérature (tableau XXIV) pour les raisons suivantes:

- La disponibilité aléatoire du Tocilizumab est un traitement qui n'est pas toujours disponible dans les pharmacies au Maroc,
- Il n'est pas remboursé par la mutuelle,
- Souvent l'incapacité pécuniaire du patient. En effet, le Tocilizumab est un traitement qui coûte très cher (5040dh pour une seule boîte d'un flacon de 400mg/20ml)

L'indication d'un traitement par Tocilizumab dans notre série reposait sur un ensemble d'arguments :

- une augmentation des besoins en oxygène,
- une augmentation des marqueurs d'inflammation dont la CRP
- et une diminution du pourcentage de lymphocytes.

Le recours à l'intubation orotrachéale dans notre série était réalisée dans 9% des cas. Ces résultats sont proches de ceux publiés dans la série de El Aidaoui et al. [113] rapportant un pourcentage de 10,4% d'intubation orotrachéale des cas (tableau XXIV).

Tableau XXIV : Comparaison des traitements selon les différentes études.

Traitements \ Études	Van den Eynde et al.[132]	Luis et al.[131]	Assiri et al.[130]	El Aidaoui et al.[113]	Notre étude
Méthylprednisolone	14,9%	55,28%	11,2%	10,4%	78%
Tocilizumab	30,6%	26,28%	31,4%	3,7%	16%
Ventilation invasive	12,2%	16,91%	-	10,4%	9%

V. Profil évolutif :

1. Évolution des patients :

Dans notre série, l'évolution était favorable dans 69% des cas et le taux de mortalité était de 31% des cas. La durée moyenne de l'hospitalisation était de $9,5 \pm 3,4$ jours. Ces résultats concordent avec les études nationales [133] et internationales [110,111,132] (tableau XXV)

Tableau XXV : Résumé des données évolutif des différentes études.

Données Évolutifs \ Études	Van den Eynde et al.[132]	Wu et al.[111]	Huang et al.[110]	Ghizlane et al.[133]	Notre étude
Survivants	49,4	71,6%	68%	61,9%	69%
Décédés	45,5%	21,9%	15%	38,1%	31%
Durée moyenne d'hospitalisation	14 jours	13 jours	-	6 jours	$9,5 \pm 3,4$ jours

2. Complications :

Dans notre étude, les complications thromboemboliques étaient les plus fréquentes (9% des cas) puis vient en deuxième lieu les complications hémorragiques et infectieuses dans 3% des cas chacun. Ceci est conforme aux résultats des études publiées (tableau XXVI)

Selon les données de la littérature (tableau XXVI) les évènements thromboemboliques et le SDRA constituent les complications qui surviennent fréquemment.

Tableau XXVI : Tableau comparant les complications dans les différentes études.

Complications Études	Van den Eynde et al.[132]	Luis et al.[131]	Errifaiy et al.[108]	El Aidaoui et al.[113]	Notre étude
Évènements thromboemboliques	5,9%	4,91%	24,5%	2,9%	9%
SDRA	-	73,95%	-	9,7%	-
IRA	-	-	15,7%	6%	-
Le Choc	3,9%	-	-	-	3%
Évènement infectieuse	6,7%	8,08%	-	-	3%



CONCLUSION



La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) se caractérise par une transmission élevée, des manifestations cliniques diverses et des formes de gravités qui varient de formes asymptomatiques au SDRA.

La recherche des facteurs épidémiologiques, cliniques et biologiques de pronostics et de gravités de la maladie a été un challenge majeur pour la détection des formes grave dès l'admission et l'orientation thérapeutique.

Plusieurs articles font l'objet de l'étude des biomarqueurs tel que la CRP et des lymphocytes. Dans la présente étude, sur la base de l'analyse obtenue à partir de 32 patients marocains atteints de la COVID-19, admis au service de réanimation du 1^{er} centre Médico-chirurgical d'Agadir, a été évalué l'impact des facteurs cliniques et biologiques sur la sévérité de la maladie COVID-19.

Le but de cette étude était d'évaluer, selon les tests de routine habituellement prescrits à l'admission, les principaux paramètres pouvant être utilisés pour l'évaluation rapide de la sévérité.

Il a été montré que la CRP et les lymphocytes sont les biomarqueurs les plus prédictifs de la sévérité. Leur seuil prédictif a été également déterminé. Comparé à d'autres paramètres de laboratoire de routine, il a été constaté que le niveau de la CRP et le taux des lymphocytes était significativement plus pertinent et par conséquent, ces deux biomarqueurs à l'admission représentent un facteur simple et indépendant qui peut être utile pour la détection précoce de la sévérité de la COVID-19 et faciliter ainsi l'orientation des décisions thérapeutique.

Cependant, notre étude a certaines limites :

- La fiche d'exploitation était exhaustive et certaines données manquaient mais elles n'ont pas eu d'influence sur l'analyse statistique réalisée.
- La taille de l'échantillon de notre étude est petite avec seulement 32 patients inclus seulement ceci pourrait entraîner une surestimation des résultats. Une étude de cohorte plus importante pourrait vérifier nos résultats.

A ce jour, le monde continue de lutter pour mettre fin à cette situation critique. La majorité des pays ont adopté des stratégies de vaccination pour aboutir à une immunité collective. Dans ce sens le Maroc continue sa stratégie vaccinale afin de limiter la propagation du virus incriminé et diminuer les formes sévères.



RÉSUMÉS



Résumé :

L'infection au SARS Cov2 représente aujourd'hui une menace réelle pour la sante publique et le développement de la sécurité dans le monde. La globalité des recherches menées pour identifier les principaux agents de la COVID-19 affirment le rôle de l'orage cytokinique et l'état pro thrombotique dans la survenue de la sévérité.

Dans ce sens, l'analyse des biomarqueurs s'est devenue une obligation afin de répartir les patients dès leur admission pour améliorer leur prise en charge et leur pronostic.

32 patients touchés par le SARS Cov2 et admis au service de réanimation du 1^{er} Centre Médico-Chirurgical d'Agadir nouvellement (baptisé Hôpital Oued Eddahab) sur une période d'une année étalée du 01 avril 2020 au le 31 mars 2021.

Ont été analysés l'âge, le sexe, la présence de comorbidité ainsi que l'hémogramme et la CRP à l'admission et en réanimation

Les paramètres biologiques explorés sont : l'hémoglobine, les plaquettes, les globules blancs, les neutrophiles, les lymphocytes, le Ratio NLR ainsi que la CRP.

La médiane d'âge est de 65ans±12,38 et La population de notre étude est principalement composée d'hommes (84%) avec une sexe ratio de 5,4.

25 patients présentent une comorbidité ou plus soit 78%.

L'étude bi varie a retrouvé l'âge (p=0,008), les leucocytes (p=0,004), les lymphocytes (p<0.0001), le ratio NLR (p=0,047) et la CRP (<0.0001) comme étant corrélés à la sévérité COVID-19.

La courbe ROC (Receiver Operating Characteristic curve) a été utilisée afin de déterminer la sensibilité et la spécificité de la CRP et des lymphocytes ainsi que leurs valeurs seuls optimaux prédictifs :

– la CRP à une AUC=0,958 et une Se. =95%/Spe. =83,3% pour une valeur seuil de 147mg/l

– et que les lymphocytes avaient une AUC=0,975 et une Se. =91,7%/Spe. =95% pour une valeur seuil de 807/mm³.

Il a été conclu dans notre étude que la CRP et le taux des lymphocytes étaient les biomarqueurs les plus sensibles et spécifiques pour prédire la sévérité dès l'admission voire au cours de leur hospitalisation.

Abstract

Cov2 SARS infection is now a real threat to public health and safety development worldwide. The global research conducted to identify the main agents of COVID-19 assert the role of cytokine storm and pro-thrombotic state in the occurrence of the severity.

In this sense, the analysis of biomarkers has become an obligation in order to allocate patients upon admission to improve their management and prognosis.

32 patients affected by SARS Cov2 and admitted to the resuscitation department of the 1st CMC in Agadir newly (called Hospital Oued Eddahab) over a period of one year spread from 01 April 2020 to 31 March 2021.

Age, gender, presence of comorbidity in addition to the blood count and CRP at admission and in the ICU were analyzed.

The biological parameters explored were hemoglobin, platelets, white blood cells, neutrophils, lymphocytes, NLR ratio and CRP.

The median age was 65 ± 12.38 years and the population of our study was mainly composed of men (84%) with a sex ratio of 5.4.

25 patients had one or more comorbidities (78%).

The bi-variate study found age ($p=0.008$), leukocytes ($p=0.004$), lymphocytes ($p<0.0001$), NLR ratio ($p=0.047$) and CRP (<0.0001) to be correlated with COVID-19 severity.

The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to determine the sensitivity and specificity of CRP and lymphocytes and their predictive single values:

- CRP at $AUC=0.958$ and $Se. =95\%/Spe. =83.3\%$ for a threshold value of 147mg/l
- and lymphocytes had an $AUC=0.975$ and a $Se. =91.7\%/Spe. =95\%$ for a threshold value of $807/\text{mm}^3$.

It was concluded in our study that CRP and lymphocyte levels were the most sensitive and specific biomarkers for predicting severity on admission and even during hospitalization.

ملخص

تشكل اليوم عدوى السارس كوف 2 تهديدا حقيقيا للصحة العامة وتنمية الأمن العالمي. تؤكد مجمع البحوث التي تم اجراؤها لتحديد العلاقة التي تربط بين العاصفة السيتوكينية وفرط تخثر الدم وتأثيرهما في شدة المرض.

وفي هذا الشأن أصبح تحليل المؤشرات الحيوية إلزاميا عند استقبال المرضى من أجل تصنيفهم وتطوير الرعاية والتشخيص الطبيين.

قمنا بجرد اثنان وثلاثين مريضا من مصلحة الإنعاش بمستشفى وادي الذهب العسكري الإقليمي بمدينة أكادير خلال العام ألفين وواحد وعشرين (من الأول أبريل إلى الواحد والثلاثين من مارس) .

قمنا بتحليل العمر، الجنس، الأمراض المزمنة بالإضافة إلى فحوصات الدم والبروتين س التفاعلي في مرحلتي الاستقبال والإنعاش.

تم قياس المؤشرات البيولوجية الآتية:

نسبة الهيموجلوبين، الصفائح الدموية، الكريات البيضاء بنوعيهما (النوتروفيل والمفاويات)، نسبة النوتروفيل على للمفاويات وأخيرا البروتين س التفاعلي

نتائج الدراسة كانت كالتالي: متوسط العمر 65 سنة، نسبة الرجال تقدر ب 84% وتبلغ النسبة الجنسية

.4,5

تشمل دراستنا 25 حالة مصابة بمرض مزمن واحد أو أكثر بنسبة تقدر ب 78%.

التحليل الأحادي المتغير خلص إلى كون كل من: العمر ($p=0,008$), الكريات البيضاء

($p=0,004$), الخلايا للمفاوية ($p<0,0001$), نسبة النوتروفيل على للمفاويات ($p=0,047$), البروتين

س التفاعلي ($p<0,0001$) عوامل تؤثر على شدة الإصابة بكوفيد 19.

تم استخدام منحني ROC لتحديد حساسية وخصوصية البروتين س التفاعلي والخلايا للمفاوية بالإضافة

إلى معرفة قيمة العتبة لترصد خطورة المرض.

القيمة مئة وسبعة وأربعين ملغرام في لتر (147mg/l) هي القيمة العتبة لرصد خطورة المرض لمؤشر البروتين س التفاعلي.

القيمة ثمان مئة وسبعة ميليمتر مكعب (807/ mm³) هي القيمة العتبة لرصد خطورة المرض لمؤشر الخلايا اللمفاوية.

استنتجنا من خلال دراستنا أن المؤشرات الحيوية التي أظهرت أعلى جودة في التنبؤ بشدة الإصابة بالمرض، كانت البروتين س التفاعلي والخلايا اللمفاوية.



ANNEXES



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation

Le numéro du dossier :

Identification :

Nom :

prénom :

Age :

sexe :

masculin :

féminin :

Situation matrimoniale :

Ville :

Profession :

oui :

non :

type de profession :

Lieu de transfert :

domicile :

urbain :

rural :

unité hospitalière :

Date d'admission :

Épidémiologie :

Date de début des symptômes :

a. Séjour à l'étranger dans les 14 jours : oui :

non :

destination :

Date de retour :

a. Contact avec un malade confirmé : oui :

non :

b. Contact dans les 14 jours avec une personne ayant séjourné à l'étranger : oui :

non :

c. Personnel soignant :

oui :

non :

d. Dépistage autour d'un cas :

oui :

non :

e. Séjour ou visite dans un hôpital dans les 14 jours : oui :

non :

f. Voyage au Maroc dans les 14 jours : oui :

non :

le score de probabilité d'atteinte de covid-19 :

Les symptômes :

Les symptômes	Dates d'apparition	Particularités
Fièvre		
Toux		
Fatigue ou asthénie		
Agueusie ou dyspepsie		
Anosmie		
Difficulté respiratoire		
Essoufflement		
Myalgie		
Douleur thoracique		
Perte d'appétit		
Frisson		
Mal de gorge		
Maux de tête		
Nausée ; vomissement		
Diarrhée		
Douleurs abdominale		
rhinorrhée		
Douleur abdominale		
Conjonctivite		
Étourdissement		
Altération de la conscience		
Somnolence confusion		
Coma		
Manifestations cutanés		
Déficit des membres (Guillain barre)		

Les antécédents et comorbidités :

Les antécédents / comorbidités	Types	Durée	Traitement en cours
Diabètes			
HTA			
Maladie pulmonaires chronique			
Insuffisance cardiaque			
insuffisance coronaires			
Immunodéprimés			
Pathologies néphrologiques			
Pathologies hépatiques			
Hémopathies			
Grossesse			
Tabagique			
Allergique			
Toxique			
Maladies thromboemboliques			
Chirurgie récente les derniers mois			
Les accidents vasculaires cérébrales			

Clinique :

	FR	FC	PAS	PAD	PAM	T°	SpO2	Glasgow	IMC
J1									
J3									
J5									
J7									

Score qsofa :

Évaluation clinique	score quick SOFA
Hypotension artérielle (PAS \leq 100 mm Hg)	
Fréquence respiratoire élevée (\geq 22 respirations/min)	
Altération de conscience (GCS \leq 14)	

Paraclinique :

	J1	J3	J5	J7
GR				
Hb				
Hcte				
VGM				
CCMH				
GB				
Lymphocytes				
PNN				
PNE				
PNB				
Monocytes				
Rapport N/L				
Plaquette				
TP				
TCK				
Fibrinogènes				
D-Dimères				
Na+				
K				
CL				
HCO3-				
CRP				
Glycémie				
Ferritinémie				
Troponines				
Uricémie				
Créatininémie				
Albumine				
GGT				
ASAT				
ALAT				
pH				
PaCO2				
PaO2				
SaO2				

Score SOFA :

Les paramètres biologiques et cliniques du score SOFA	Les valeurs	Le score
PaO ₂ /FiO ₂		
plaquettes		
Bilirubine mg/l		
Hypotension		
Score de Glasgow		
Créatinine mg/l		

D'autres :

L'hémoculture : positive :

négative :

PCR (SARS Cov-2) : oui :

non :

PDP : oui : non:

Radio thorax : oui :

non :

interprétation :

TDM thoracique : oui :

non:

interprétation :

score CORADS :

Degré d'attente en % :

ECG : oui :

non :

interprétation :

Espace QT :

Complications lors de séjour :

Les complications	Détails
Cardiovasculaires	Insuffisances cardiaque : Oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/> Œdème aigue du poumon : Oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/> Thromboses : Oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/>
Pulmonaires	SDRA : Oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/> Embolie pulmonaire : Oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/>
Neurologiques	Atteinte cognitive : Oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/> Accident vasculaire cérébral (AVC) : Oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/> Dysfonctionnement olfactif (anosmie) et gustatif (agueusie ou dysgeusie) : Oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/>
État septique avec ou choc septique	Oui : <input type="checkbox"/>
Atteintes rénales	La clairance de la
	DFG :
	IRA :
Atteintes hépatiques	Oui : <input type="checkbox"/>
Autres	

La prise en charge :

les traitements	Les molécules /types d'interventions	Les doses	Durée
Oxygénothérapie	Lunettes : <input type="checkbox"/> Masque : <input type="checkbox"/> VNI: <input type="checkbox"/> Intubation : <input type="checkbox"/>		
Antibiotiques	Amoxicilline AC clavulanique : <input type="checkbox"/>		
	C3G : <input type="checkbox"/>		
	Imipenème : <input type="checkbox"/>		
	Meropeneme : <input type="checkbox"/>		
	Tazobactame : <input type="checkbox"/>		
	Targocide: <input type="checkbox"/>		
	Antifongique: <input type="checkbox"/> Azithromycine : <input type="checkbox"/>		
Anticoagulation	tinzaparine: <input type="checkbox"/>	Dose préventif : Dose curatif : Dose double curatif :	
	enoxaparine : <input type="checkbox"/>	Dose préventif : Dose curatif : Dose double curatif :	
	fondaparinux : <input type="checkbox"/>	Dose préventif : Dose curatif : Dose double curatif :	
	rivaroxaban : <input type="checkbox"/>		
	dabigatran : <input type="checkbox"/>		
	wafarine : <input type="checkbox"/>		
Antipaludiques	chloroquine : <input type="checkbox"/>		
Antiagrégant plaquettaire	Aspirine : <input type="checkbox"/>		
	Clopidogrel : <input type="checkbox"/>		
Corticoïdes	Hydrocortisone : Oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/>		
	Dexamethasone : oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/>		
	Methylprednisolone : Oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/>		
Inhibiteurs de récepteurs de l'interleukine 6	Tocilizumab: oui : <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/>		
lopinavir/ritonavir	Oui : <input type="checkbox"/> non : <input type="checkbox"/>		

Traitement des comorbidités :

HTA : oui : non : traitement :

Diabètes : oui : non : traitement :

L'insuffisance cardiaque : oui : non : traitement :

Évolution :

La durée d'hospitalisation :

L'évolution :

- Favorable sans séquelles cliniques.
- Aggravation secondaire puis amélioration.
- Aggravation secondaire puis transfert en réanimation.
- Aggravation secondaire puis amélioration en réanimation.
- Décès dans le secteur covid-19 hors réanimation
- Décès en réanimation.

Causes :

état de choc septique :

insuffisance cardiaque :

embolie pulmonaire :

SDRA :

autres :



BIBLIOGRAPHIE



1. **Khan, M., Adil, S.F., Alkathlan, H.Z., Tahir, M.N., Saif, S., Khan, M. et al.**
COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far.
MMDPI. 26 (Jan) 2021 , 39.
<https://doi.org/10.3390/molecules26010039>
2. **Kakodkar, P., Kaka, N. et Baig, M. et al.**
A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the
Pandemic Coronavirus Disease 2019.
Cureus, 12 (Sep) 2020, e7560.
<https://doi.org/10.7759/cureus.7560>.
3. **Xu, J., Zhao, S., Teng, T., Abdalla, A.E., Zhu, W., Xie, L. et al.**
Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses:
SARS-Cov2 and SARS-CoV.
Viruses, 12 (Feb) 2020 , 244.
<https://doi.org/10.3390/v12020244>
4. **Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V.K. et Saxena, S.K. et al.**
Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute
Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov2).
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19),30 (Apr) 2020 23-31.
https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_3
5. **Prasad, N., Gopalakrishnan, N., Sahay, M., Gupta, A. et Agarwal, S.K. et al.**
Epidemiology, Genomic Structure, the Molecular Mechanism of Injury, Diagnosis and
Clinical Manifestations of Coronavirus Infection: An Overview.
IJN, 30 (Oct) 2020, 143-54.
https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_191_20
6. **Lepira, F., Yannick, M., Nlandu, Y., Risassy, J.-R., Lepira, R., Mayasi, N. et al.**
Infection à « Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-COV2) » : bases
biomoléculaires du traitement antiviral ciblant le cycle de vie du virus SARS-Cov2 life
cycle and biomolecular basis of antiviral therapy.(Jun) 2020, 3702.
<https://www.researchgate.net/publication/>
7. **Suivez la propagation de la COVID-19 à travers le monde. (Consulté le 03-10-2021).**
[https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-
cartedynamique/index.html](https://www.ledevoir.com/documents/special/20-03_covid19-cartedynamique/index.html)
8. **Africa CDC, COVID-19: Hotspot Dashboard (Consulté le 06-10-2021).**
<https://africacdc.netlify.app/>

9. **(2021) COVID-19 pandemic in Morocco. Wikipedia, (Consulté le 07-10-2021).**
https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=COVID19_pandemic_in_Morocco&oldid=1048542583.
10. **Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W. et al.**
Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19.
VMDPI. 12 (Apr) 2020, 372.
<https://doi.org/10.3390/v12040372>
11. **Extrapulmonary manifestations of COVID-19 | Nature Medicine (consulté le 07-10-2021).**
<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
12. **Hu, B., Guo, H., Zhou, P. et Shi, Z.-L.**
Characteristics of SARS-Cov2 and COVID-19.
Nature Reviews Microbiology, 19 (Mar) 2021, 141-54.
<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
13. **Zhang, W., Du, R.-H., Li, B., Zheng, X.-S., Yang, X.-L., Hu, B. et al.**
Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes.
Emerging Microbes & Infections, 9 (Oct) 2020, 386-9.
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
14. **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.
The Lancet, Elsevier. 395 (Mar) 2020, 809-15.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
15. **Backer, J.A., Klinkenberg, D. et Wallinga, J.**
Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020.
ES, ECDPC. 25 (Feb) 2020, 2000062.
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>
16. **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, 323 (Mar) 2020, 1061-9.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

17. **Buitrago-Garcia, D., Egli-Gany, D., Counotte, M.J., Hossmann, S., Imeri, H., Ipekci, A.M. et al.**
Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-Cov2 infections: A living systematic review and meta-analysis.
PLOS Medicine, Public Library of Science. 17 (Sep) 2020, e1003346
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346>.
18. **The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team.**
The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19).
CDC, 2 (Feb) 2020, 113-22.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8392929/>
19. **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.
The Lancet, 395 (Feb) 2020, 497-506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
20. **Spinato, G., Fabbris, C., Polesel, J., Cazzador, D., Borsetto, D., Hopkins, C. et al.**
Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-Cov2 Infection.
JAMA, 323 (May) 2020, 2089-90.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.6771>
21. **Giacomelli, A., Pezzati, L., Conti, F., Bernacchia, D., Siano, M., Oreni, L. et al.**
Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study.
CID, 71 (Jul) 2020, 889-90.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>
22. **Arons, M.M., Hatfield, K.M., Reddy, S.C., Kimball, A., James, A., Jacobs, J.R. et al.**
Presymptomatic SARS-Cov2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility.
NEJM, 10 (Apr) 2020, 2008457.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2008457>
23. **Tay, H.S. et Harwood, R. et al.**
Atypical presentation of COVID-19 in a frail older person.
Age and Ageing, 49 (Jul) 2020, 523-4.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afaa068>

24. **Favas, T.T., Dev, P., Chaurasia, R.N., Chakravarty, K., Mishra, R., Joshi, D. et al.**
Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions.
NS, 41 (Dec) 2020, 3437-70.
<https://doi.org/10.1007/s10072-020-04801-y>

25. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China | NEJM (consulté le 01-12-2020)**
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>.

26. **Murk, W., Gierada, M., Fralick, M., Weckstein, A., Klesh, R. et Rassen, J.A.**
Analyse d'ensemble des complications de la COVID-19: étude d'auto-appariement pré-
et post-exposition.
CMAJ, 193 (Mar) 2021, E389-98.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.201686-f>

27. **Wang, J., Hajizadeh, N., Moore, E.E., McIntyre, R.C., Moore, P.K., Veress, L.A. et al.**
Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory
distress syndrome (ARDS): A case series.
JTH, 18 (Jul) 2020, 1752-5.
<https://doi.org/10.1111/jth.14828>

28. **Zhang, H., Zhang, Y., Wu, J., Li, Y., Zhou, X., Li, X. et al.**
Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients.
EMB, 9 (Dec) 2020, 1958-64
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1812437>

29. **Nadim, M.K., Forni, L.G., Mehta, R.L., Connor, M.J., Liu, K.D., Ostermann, M. et al.**
COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease
Quality Initiative (ADQI) Workgroup.
NRN, 16 (Dec) 2020, 747-64.
<https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>

30. **Shi, S., Qin, M. et Yang, B.**
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiac Injury-Reply.
JAMA Cardiology, 5 (Oct) 2020, 1199-200.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2456>

31. **Martín-Rojas, R.M., Pérez-Rus, G., Delgado-Pinos, V.E., Domingo-González, A.,
Regalado-Artamendi, I., Alba-Urdiales, N. et al.**
COVID-19 coagulopathy: An in-depth analysis of the coagulation system.
EJH, 105 (Dec) 2020, 741-50.
<https://doi.org/10.1111/ejh.13501>

32. **Tian, D. et Ye, Q. et al.**
Hepatic complications of COVID-19 and its treatment.
JMV, 92 (Oct) 2020, 1818-24.
<https://doi.org/10.1002/jmv.26036>
33. **Iadecola, C., Anrather, J. et Kamel, H. et al.**
Effects of COVID-19 on the Nervous System.
Cell, 183 (Oct) 2020, 16-27. e1.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.028>
34. **HCSP. (2020 juill); Coronavirus SARS-Cov2: actualisation de la prise en charge.**
Rapport de l'HCSP. Haut Conseil de la Santé Publique, Paris. (consulté le 15-11-2021).
<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>
35. **Bhatraju, P.K., Ghassemieh, B.J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K.R., Nalla, A.K. et al.**
COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series.
NEJM, 382 (May) 2020, 2012-22.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
36. **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.
The Lancet, 395 (Mar) 2020, 1054-62.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
37. **Luo, X., Zhou, W., Yan, X., Guo, T., Wang, B., Xia, H. et al.**
Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019.
CID, 71 (Nov) 2020, 2174-9.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641>
38. **Dymond, T. et al.**
The Effects of Viral Infection on Lymphocyte Metabolism: A New Perspective on Disease Characterization.
VIM, 31 (May) 2018, 278-81.
<https://doi.org/10.1089/vim.2017.0194>
39. **Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. (Consulté le 14-11-2021)**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196544/>

40. **Kaur, S., Bansal, R., Kollimuttathuillam, S., Gowda, A.M., Singh, B., Mehta, D. et al.**
The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19.
Blood Reviews, 46 (Mar) 2021, 100743.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100743>

41. **Li, X., Wang, L., Yan, S., Yang, F., Xiang, L., Zhu, J. et al.**
Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China.
IJID, 94 (May) 2020, 128-32.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053>

42. **Yan, X., Li, F., Wang, X., Yan, J., Zhu, F., Tang, S. et al.**
Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study.
JMV, 92 (Nov) 2020, 2573-81.
<https://doi.org/10.1002/jmv.26061>

43. **Lino, K., Guimarães, G.M.C., Alves, L.S., Oliveira, A.C., Faustino, R., Fernandes, C.S. et al.**
Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality.
BJID, 25 (Mar) 2021, 101569.
<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101569>

44. **Venet, C., Tardy, B. et Zéni, F. et al.**
Marqueurs biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte : place de la procalcitonine.
Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS 16 (Jan) 2020.
https://srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0205-Reanimation-Vol11-N3-p156_171.pdf

45. **Fu, L., Fei, J., Xiang, H.-X., Xiang, Y., Tan, Z.-X., Li, M.-D. et al.**
Influence factors of death risk among COVID-19 patients in Wuhan, China: a hospital-based case-cohort study.
CSHLP p. 13 (Mar) 2020.20035329.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035329>

46. **Yao, N., Wang, S.N., Lian, J.Q., Sun, Y.T., Zhang, G.F., Kang, W.Z. et al.**
[Clinical characteristics and influencing factors of patients with novel coronavirus pneumonia combined with liver injury in Shaanxi region].
Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi = Zhonghua Ganzangbing Zazhi = Chinese Journal of Hepatology, 28(Mar) 2020, 234-9.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20200226-00070>

47. **Al-Samkari, H., Karp Leaf, R.S., Dzik, W.H., Carlson, J.C.T., Fogerty, A.E., Waheed, A. et al.**
COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-Cov2 infection.
Blood, 136 (Jul) 2020, 489-500.
<https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>

48. **Levi, M., Thachil, J., Iba, T. et Levy, J.H.**
Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19.
The Lancet Haematology, Elsevier, 7 (Jun) 2020, e438-40.
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)

49. **Lippi, G., Plebani, M. et Henry, B.M.**
Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis.
CCA, 506 (Jul) 2020, 145-8.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>

50. **Gallo Marin, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E.J., Chiang, S.S. et al.**
Predictors of COVID -19 severity: A literature review.
Reviews in Medical Virology, 31 (Jan) 2021, 1-10.
<https://doi.org/10.1002/rmv.2146>

51. **Alizadehsani, R., Alizadeh Sani, Z., Behjati, M., Roshanzamir, Z., Hussain, S., Abedini, N. et al.**
Risk factors prediction, clinical outcomes, and mortality in COVID-19 patients.
JMV, 93 (Apr) 2021, 2307-20.
<https://doi.org/10.1002/jmv.26699>

52. **Chu, H., Zhou, J., Wong, B.H.-Y., Li, C., Chan, J.F.-W., Cheng, Z.-S. et al.**
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways.
JIV, 213 (Mar) 2016, 904-14.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiv380>

53. **Wang, Q., Cheng, J., Shang, J., Wang, Y., Wan, J., Yan, Y.-Q. et al.**
Clinical value of laboratory indicators for predicting disease progression and death in patients with COVID-19: a retrospective cohort study.
BMJ Open, 11 (Oct) 2021, e043790.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043790>

54. **Plaçais, L. et Richier, Q.**
COVID-19: caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie.
REVMED, 41 (May) 2020, 308-18.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.04.004>
55. **Waechter, C. et al.**
Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique.
NPG, 21 (Oct) 2021, 297-303.
<https://doi.org/10.1016/j.npg.2021.05.011>
56. **Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X. et Shan, H.**
Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-Cov2.
Gastroenterology, 158 (May) 2020, 1831-1833.e3.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
57. **Nanda, S., Handa, R., Prasad, A., Anand, R., Zutshi, D., Dass, S.K. et al.**
COVID-19 associated Guillain-Barre Syndrome: Contrasting tale of four patients from a tertiary care centre in India.
AJEM, 39 (Jan) 2021, 125-8.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.029>
58. **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 Neurology, 77 (Jun) 2020, 683-90.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
59. **Hunt, M. et Koziatek, C.**
A Case of COVID-19 Pneumonia in a Young Male with Full Body Rash as a Presenting Symptom.
CPCEM, 4 (May) 2020, 219-21.
<https://doi.org/10.5811/cpcem.2020.3.47349>
60. **Jazouly, M.E., Chahboun, F. zahra et Chiheb, S.**
Les manifestations cutanées au cours du COVID-19: état des lieux.
PAMJ, 35 (Aug) 2020, 132.
<https://doi.org/10.11604/pamj.suppl.2020.35.132.24842>

61. **Wollina, U., Karadağ, A.S., Rowland -Payne, C., Chiriac, A. et Lotti, T.**
Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review.
DTH,6 (May) 2020 e13549.
<https://doi.org/10.1111/dth.13549>

62. **INESSS. INESSS. (Consulté le 15-11-2021)**
<http://www.inesss.qc.ca/>

63. **Bergamaschi, G., Borrelli de Andreis, F., Aronico, N., Lenti, M.V., Barteselli, C., Merli, S. et al.**
Anemia in patients with COVID-19: pathogenesis and clinical significance.
CEM, 21 (May) 2021, 239-46.
<https://doi.org/10.1007/s10238-020-00679-4>

64. **Al-Tawfiq, J.A., Hinedi, K., Abbasi, S., Babiker, M., Sunji, A. et Eltigani, M.**
Hematologic, hepatic, and renal function changes in hospitalized patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus.
IJLH, 39 (Jun) 2017, 272-8.
<https://doi.org/10.1111/ijlh.12620>

65. **Ahnach, M., Zbiri, S., Nejari, S., Ousti, F. et Elkettani, C.**
C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity.
JOMB, 39 (Oct) 2020 , 500-7.
<https://doi.org/10.5937/jomb0-27554>

66. **Caricchio, R., Gallucci, M., Dass, C., Zhang, X., Gallucci, S., Fleece, D. et al.**
Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm.
ANNRHEUMDIS, BMJ Publishing Group Ltd. 80 (Jan) 2021, 88-95.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218323>

67. **Henry, B.M., Oliveira, M.H.S. de, Benoit, S., Plebani, M. et Lippi, G.**
Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis.
(CCLM), De Gruyter. 58 (Jul) 2020, 1021-8.
<https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>

68. **Henry, B.M., Benoit, S.W., Vikse, J., Berger, B.A., Pulvino, C., Hoehn, J. et al.**
The anti-inflammatory cytokine response characterized by elevated interleukin-10 is a stronger predictor of severe disease and poor outcomes than the pro-inflammatory cytokine response in coronavirus disease 2019 (COVID-19).
CCLM, 59 (Feb) 2021, 599-607.
<https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1284>

69. **Kox, M., Waalders, N.J.B., Kooistra, E.J., Gerretsen, J. et Pickkers, P.**
Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions.
JAMA, 324 (Oct) 2020, 1565-7.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.17052>
70. **Henry, B.M., Aggarwal, G., Wong, J., Benoit, S., Vikse, J., Plebani, M. et al.**
Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis.
AJEM, 38 (Sep) 2020, 1722-6.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.073>
71. **Chan, J.F.-W., Yip, C.C.-Y., To, K.K.-W., Tang, T.H.-C., Wong, S.C.-Y., Leung, K.-H. et al.**
Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens.
JCM, 58 (Apr) 2020, e00310-20.
<https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
72. **Tahamtan, A. et Ardebili, A.**
Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results.
EROMD, 20 (May) 2020, 453-4.
<https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1757437>
73. **Jameleddine, M., Grati, H., Harzallah, N., Jebali, M.C., Trabelsi, A., Toumi, A. et al.**
Place des tests de diagnostic rapide dans la stratégie de prise en charge de la COVID-19.
Researchgate,45 (May) 2020, 43047.
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.18883.43047>
74. **Schoy, A., Anantharajah, A., Bodéus, M., Kabamba-Mukadi, B., Verroken, A. et Rodriguez-Villalobos, H.**
Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis.
JCV, 129 (Aug) 2020, 104455.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104455>
75. **Mertens, P., Vos, N.D., Martiny, D., Jassoy, C., Mirazimi, A., Cuypers, L. et al.**
Development and potential usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip® diagnostic assay in a pandemic context.
CSH,24 (Apr) 2020.20077776.
<https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20077776>

76. **Mahsouli, A., Grillo, M., Amini, N., Acid, S., Coche, E. et Ghaye, B. Imagerie thoracique du COVID-19. (Consulté le 24-08-2021)**
<https://www.louvainmedical.be/fr/article/imagerie-thoracique-du-COVID-19>.

77. **Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19 – PubMed (consulté le 15-11-2021)**
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216717/>

78. **Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z. et Song, B.**
Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review.
ER, 30 (Aug) 2020, 4381-9.
<https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>

79. **Zhao, W., Zhong, Z., Xie, X., Yu, Q. et Liu, J.**
Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study.
AJR, 214 (May) 2020, 1072-7.
<https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>

80. **Lodé, B., Jalaber, C., Orcel, T., Morcet-Delattre, T., Crespin, N., Voisin, S. et al.**
Imagerie de la pneumonie COVID-19.
JIDI, 3 (Sep) 2020, 249-58.
<https://doi.org/10.1016/j.jidi.2020.04.011>

81. **Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C. et al.**
Neurologic Features in Severe SARS-Cov2 Infection.
NEJMc2 (Apr) 2020 ,008597.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>

82. **Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19 (consulté le 16-11-2021).**
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings>

83. **Nouveau coronavirus (2019-nCov) □: conseils au grand public – Quand et comment utiliser un masque □? (Consulté le 16-11-2021)**
<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>

84. **Vaccin contre la COVID-19 (2021), Wikipédia. (Consulté le 16-11-2021)**
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vaccin_contre_la_COVID-19&oldid=188034949
85. **Juckel, D., Dubuisson, J. et Belouzard, S. et al.**
Les coronavirus, ennemis incertains.
MEDSCI, EDP Sciences. 36 (Jun) 2020, 633-41.
<https://doi.org/10.1051/medsci/2020113>
86. **Young, B., Tan, T.T. et Leo, Y.S.**
The place for remdesivir in COVID-19 treatment.
TLID, 21 (Jan) 2021, 20-1.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30911-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30911-7)
87. **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.
NEJMoa, 382 (May) 2020, 1787-99.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
88. **Gavriatopoulou, M., Ntanasis-Stathopoulos, I., Korompoki, E., Fotiou, D., Migkou, M., Tzanninis, I.-G. et al.**
Emerging treatment strategies for COVID-19 infection.
CaEM, 1-13 (Oct) 2020.
<https://doi.org/10.1007/s10238-020-00671-y>
89. **Gautret, P., Lagier, J.-C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Mailhe, M. et al.**
Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.
ijantimicag, 56 (Jul) 2020, 105949.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
90. **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial – PubMed (consulté le 19-11-2021)**
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409561/>
91. **Somers, E.C., Eschenauer, G.A., Troost, J.P., Golob, J.L., Gandhi, T.N., Wang, L. et al.**
Tocilizumab for Treatment of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19.
Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 73 (Jul) 2021, e445-54.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>

92. **El Rhalete, A., Rhazi, I., Bensaid, A., Diass, S., Kaouini, A., Ounci, E. et al.**
Benefits of Tocilizumab in patients with a severe form of SARS-Cov2 infection: Experience of the intensive care unit of the Mohammed VI university hospital, Oujda.
AMSU, 67 (Jul) 2021, 102514.
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102514>
93. **Ho, J.C., Ooi, G.C., Mok, T.Y., Chan, J.W., Hung, I., Lam, B. et al.**
High-dose pulse versus nonpulse corticosteroid regimens in severe acute respiratory syndrome.
AJRCCM, 168 (Dec) 2003, 1449-56.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200306-766OC>
94. **Thompson, B.T.**
Glucocorticoids and acute lung injury.
CCM, 31 (Apr) 2003, S253-257.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000057900.19201.55>
95. **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 Internal Medicine, 180 (Jul) 2020, 934-43.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
96. **Traore, B., Bakana, G.T., Nani, S. et Hassoune, S.**
COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.
RMSP, 7 (Jun) 2020.
<https://doi.org/10.34874/IMIST.PRSM/RMSP/21166>
97. **Marovich, M., Mascola, J.R. et Cohen, M.S.**
Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19.
JAMA, 324 (Jul) 2020, 131-2.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.10245>
98. **Uyeki, T.M., Bernstein, H.H., Bradley, J.S., Englund, J.A., File, T.M., Fry, A.M. et al.**
Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenzaa.
CID, 68 (Mar) 2019, e1-47.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>

99. **Matera, M.G., Rogliani, P., Calzetta, L. et Cazzola, M.**
Pharmacological management of COVID-19 patients with ARDS (CARDS): A narrative review.
RM, 171 (Nov) 2020, 106114.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106114>

100. **Derwand, R., Scholz, M. et Zelenko, V.**
COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study.
IJAA, 56 (Dec) 2020, 106214.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106214>

101. **Therapeutics and COVID-19: living guideline (consulté le 20-11-2021).**
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3>

102. **Bulletin Épidémiologique (consulté le 20-11-2021).**
https://www.sante.gov.ma/Publications/Bullten_pidmiologique/3-COVID-19.

103. **Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y.S. et al.**
"Coronavirus Disease 2019-COVID-19".
Clinical Microbiology Reviews, 2020, 33 (Feb) 2020, 48.

104. **COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 (consulté le 03-09-2021)**
<https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covidtimeline>

105. **Tsoumbou-Bakana, G., Traore, B., Hassoune, S. et Nani, S. et al.**
FACTEURS BIOLOGIQUES PREDICTIFS DE FORMES GRAVES DE COVID-19 PREDICTIVE BIOLOGICAL FACTORS OF SEVERE FORMS OF COVID 19.
RMSP, vol 7 (Aug) 2020, n° 11.
<https://doi.org/10.34874/IMIST.PRSM/RMSP/22644>.

106. **Mise à jour du protocole de prise en charge des cas Covid 19. (Consulté le 01-11-2021).**
<https://www.sante.gov.ma/Pages/default.aspx>

107. **Benkirane, H., Heikel, J., Laamiri, F.Z., Bouziani, A., Lahmam, H., Al-Jawaldeh, A. et al.**
Study of Clinical and Biological Characteristics of Moroccan COVID-19 Patients With and Without Olfactory and/or Gustatory Dysfunction.
FIP, 11 (nov) 2020, 595005.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.595005>.

108. **Errifaiy H., Boukoub N., Tajellijiti N., Elouradi Y. and Khalouki M.**
facteurs predictifs de mortalite chez les patients atteints de pneumonie a covid-19
IJAR, 9 (Jul) 2021, 237-44.
<https://doi.org/10.21474/IJAR01/13122>
109. **Ziadi, A., Hachimi, A., Admou, B., Hazime, R., Brahim, I., Douirek, F. et al.**
Lymphopenia in critically ill COVID-19 patients: A predictor factor of severity and mortality.
IJLH, 43 (Feb) 2021, e38-40.
<https://doi.org/10.1111/ijlh.13351>
110. **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.
The Lancet, 395 (Feb) 2020, 497-506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
111. **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 Internal Medicine, 180 (Jul) 2020, 934-43.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
112. **Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., Bellani, G. et al.**
Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy.
JAMA Internal Medicine, 180 (Oct) 2020, 1345-55.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>
113. **El Aidaoui, K., Haoudar, A., Khalis, M., Kantri, A., Ziati, J., El Ghanmi, A. et al.**
Predictors of Severity in COVID-19 Patients in Casablanca, Morocco.
Cureus, 12 (Sep) 2020, e10716.
<https://doi.org/10.7759/cureus.10716>
114. **Akdad, M., Algharrass, Y., Talha, H., Babakhouya, A., Ajbli, M., Ech-Cherrate, A. et al.**
Epidemiological Characteristics of 64 COVID-19 Patients in Errachidia Province (Darâa-Tafilalet region), Morocco: A Retrospective Analysis.
RORT, 16 (Jan) 2021, 294-302.
<https://doi.org/10.2174/1574887116666210114161633>

115. **Mlle. Houda ELMADKOURI** ;Covid 19 à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech Maroc Bases virologiques, épidémiologiques, cliniques et évolutives. Thèse de doctorat, FMPM, soutenue le 21/01/2021.
116. **Fu, L., Fei, J., Xiang, H.-X., Xiang, Y., Tan, Z.-X., Li, M.-D. et al.**
Influence factors of death risk among COVID-19 patients in Wuhan, China: a hospital-based case-cohort study.
NCBI, 2020 p. 2020.03.13.20035329.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035329>
117. **Kantri, A., Ziati, J., Khalis, M., Haouadar, A., El Aidaoui, K., Daoudi, Y. et al.**
Hematological and biochemical abnormalities associated with severe forms of COVID-19: A retrospective single-center study from Morocco.
PloS One, 16 (Dec) 2021, e0246295.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246295>
118. **Mr. Youssef ENNASSIMI**;Co-infections et surinfections microbiennes chez les patients admis pour pneumopathie grave a sars cov-2 : étude de cohorte rétrospective dans une unité de réanimation marocaine. Thèse de doctorat, FMPM, soutenue le 30/03/2021.
119. **Mejía, F., Medina, C., Cornejo, E., Morello, E., Vásquez, S., Alave, J. et al.**
Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru.
PLOS. 15 (Dec) 2020, e0244171.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244171>
120. **Xie, J., Covassin, N., Fan, Z., Singh, P., Gao, W., Li, G. et al.**
Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19.
MCP, 95 (Jun) 2020, 1138-47.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006>
121. **Fu, J., Kong, J., Wang, W., Wu, M., Yao, L., Wang, Z. et al.**
The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China.
thromres, 192 (Aug) 2020, 3-8.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006>

122. **Li, X., Wang, L., Yan, S., Yang, F., Xiang, L., Zhu, J. et al.**
Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China.
IJID, 94(Apr) 2020, 128-32.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053>
123. **Mlle. Kenza LAMOUASNI**; biomarqueurs prédictifs de la sévérité de la covid 19; thèse de doctorat; FMPM; soutenue le 21/06/2021.
124. **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.
The Lancet, 395 (Mar) 2020, 1054-62.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
125. **Ahnach, M., Zbiri, S., Nejjari, S., Ousti, F. et Elkettani, C.**
C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity.
JOMB, 39 (Oct) 2020, 500-7.
<https://doi.org/10.5937/jomb0-27554>
126. **Luo, X., Zhou, W., Yan, X., Guo, T., Wang, B., Xia, H. et al.**
Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019.
CID, 71 (Nov) 2020, 2174-9.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641>
127. **Yang, M., Chen, X. et Xu, Y.**
A Retrospective Study of the C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio and Disease Severity in 108 Patients with Early COVID-19 Pneumonia from January to March 2020 in Wuhan, China.
MSM, 26 (Sep) 2020, e926393.
<https://doi.org/10.12659/MSM.926393>
128. **Wang, Q., Cheng, J., Shang, J., Wang, Y., Wan, J., Yan, Y.-Q. et al.**
Clinical value of laboratory indicators for predicting disease progression and death in patients with COVID-19: a retrospective cohort study.
BMJ Open, 11 (Oct)2021, e043790.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043790>
129. **Zhang, W., Li, L., Liu, J., Chen, L., Zhou, F., Jin, T. et al.**
The characteristics and predictive role of lymphocyte subsets in COVID-19 patients.
IJID, 99 (Oct) 2020, 92-9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.079>

130. **Assiri, A., Iqbal, M.J., Mohammed, A., Alsaleh, A., Assiri, A., Noor, A. et al.**
COVID-19 related treatment and outcomes among COVID-19 ICU patients: A retrospective cohort study.
JIPH, 14 (Sep) 2021, 1274-8.
<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.030>
131. **Luis, B.-M., Miguel, M.-B., Pedro, D.-L., David, I.-P., Itziar, A., Ana, G.-H. et al.**
Benefits of early aggressive immunomodulatory therapy (tocilizumab and methylprednisolone) in COVID-19: Single center cohort study of 685 patients.
JOTA, 4 (Nov) 2021, 100086.
<https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100086>
132. **Van den Eynde, E., Gasch, O., Oliva, J.C., Prieto, E., Calzado, S., Gomila, A. et al.**
Corticosteroids and tocilizumab reduce in-hospital mortality in severe COVID-19 pneumonia: a retrospective study in a Spanish hospital.
ID, 53 (Apr) 2021, 291-302.
<https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1884286>
133. **Ghizlane, E.A., Manal, M., Abderrahim, E.K., Abdelilah, E., Mohammed, M., Rajae, A. et al.**
Lymphopenia in COVID-19: A single center retrospective study of 589 cases.
AMSU, 69 (Sep) 2021, 102816.
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102816>

قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَأَيْتَ اللَّهُ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَّ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَمَاةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعِي فِي انْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَن أُوقَّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

أطروحة رقم 136

سنة 2022

كوفيد-19 في العناية المركزة المؤشرات التنبؤية للتشخيص مثال البروتين س التفاعلي ونسبة الخلايا الليمفاوية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/05/18

من طرف

السيد زايد أيت صالح

المزداد في 06 ماي 1995 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

كوفيد-19 - الإنعاش - المؤشرات التنبؤية - نسبة الخلايا الليمفاوية - البروتين س التفاعلي

اللجنة

الرئيس

ص. شلاق

السيدة

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

المشرف

ك. فيلالي

السيد

أستاذ في التخدير والإنعاش

ي. عيساوي

السيد

أستاذ في التخدير والإنعاش

أ.ح. بنجلون

السيد

أستاذة في أمراض الرئة

الحكام