



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



Année : 2023

Thèse N°:034

RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS COVID-19 EN AMBULATOIRE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Rayhana ZALAGHI

Née le 30 Novembre 1998 à Casablanca

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Covid-19; Sars-Cov-2; Pharmacien d'officine; Rôle du pharmacien;
Prise en charge covid-19

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Madame Wafaa ENNEFFAH

Professeur de Gestion pharmaceutique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّبْحَانَكَ أَيُّهَا الْمَوْلَى
إِنِّي كُنْتُ مِنَ الْغَافِلِينَ

صَلَّى اللَّهُ عَلَيْكَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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

Décembre 1996

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

Rabat

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

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

Janvier 2000

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

****Enseignant militaire***

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

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

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

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

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

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

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

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

****Enseignant militaire***

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

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

Octobre 2007

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

****Enseignant militaire***

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat

****Enseignant militaire***

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

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

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie [Doyen FP de l'UM6SS](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

****Enseignant militaire***

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

****Enseignant militaire***

Médecine interne
Pharmacologie ***Directrice du Méd. Phar.***
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la***

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation ***Dir. ERSSM***
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

JUIN 2017

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

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

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

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid*

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR Rida Allah

Pr. BOUATTAR Tarik

Pr. BOUFETTAL Monsef

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Pr. BOUZELMAT Hicham*

Pr. BOUKHRIS Jalal*

Pr. CHAFRY Bouchaib*

Pr. CHAHDI Hafsa*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI Amal*

Pr. DOGHMI Nawfal*

Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir

Pr. EL ANNAZ Hicham*

Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*

Pr. EL HJOUJI Abderrahman*

Pr. EL KAOUI Hakim*

Pr. EL WALI Abderrahman*

Pr. EN-NAFAA Issam*

Pr. HAMAMA Jalal*

Pr. HEMMAOUI Bouchaib*

Pr. HJIRA Naouafal*

Pr. JIRA Mohamed*

Pr. JNIENE Asmaa

Pr. LARAQUI Hicham*

Pr. MAHFOUD Tarik*

Pr. MEZIANE Mohammed*

Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*

Pr. MOUZARI Yassine*

Pr. NAOUI Hafida*

Pr. OBTEL MAJDOULINE

Hyg.

Pr. OURRAI ABDELHAKIM*

Pr. SAOUAB RACHIDA*

Pr. SBITTI YASSIR*

Pr. ZADDOUG OMAR*

Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*

Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

Pr. ATOUF OUFAFA

Pr. BAKALI Youness

Oncologie Médicale

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plastique

Radiothérapie

Génycologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Parasitologie-Mycologie

Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie

Radiologie

Oncologie Médicale

Traumatologie-Orthopédie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique

Oncologie Médicale

Immunologie

Chirurgie Générale

****Enseignant militaire***

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des

 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces

**À Allah
Le Tout Puissant**

Qui m'a inspiré et qui m'a guidé dans le bon chemin
Je lui dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

**À mes précieux parents,
Zineb Fallakj et Ahmed Zalaghi**

Tout au long de ma vie, vous avez été mon système de soutien incontournable, croyant toujours en moi, même lorsque je doutais de mes propres capacités. Votre amour et vos encouragements constants ont été la force motrice de mon succès et de mes réalisations. Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand soutien tout au long de ma vie. Je ne vous remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que vous avez faits pour moi, qu'il s'agisse de travailler de longues heures pour subvenir aux besoins de notre famille ou d'assister à mes activités universitaires et autres. Votre dévouement et votre générosité sont vraiment admirables, et j'ai beaucoup de chance de vous avoir comme parents. Je vous dédie ce travail, le fruit de toutes vos peines et vos efforts, et je profite de cette occasion, pour te remercier de tout mon cœur. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer une longue vie, bonne

santé et bonheur. Encore une fois, Mezmez et Bibi, merci d'être les meilleurs parents que l'on puisse souhaiter.

(وَقُلْ رَبِّيَ اَرْحَمُهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا)

**À la mémoire de mes grands-parents
El hajj BOUAZA, El hajja Fatima et EL Hajj abdellah**

Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mon grand amour et ma profonde affection.
Je vous aime énormément et vous me manquez très fort. Puisse vos âmes reposer en paix éternelle.
Que Dieu, le tout-puissant, vous accueille dans son éternel paradis.

**À ma grande-mère
El hajja Zahra Kassis**

Ma prune, ma deuxième maman. Tous les beaux mots que je puisse employer ne suffiront sans doute jamais à exprimer tout l'amour éternel que je porte pour toi dans mon cœur. Je tiens à te remercier pour l'amour inconditionnel que tu m'as toujours témoigné. Ton amour a été une source constante de réconfort et de force, et je sais que je peux toujours compter sur toi pour être là pour moi, quoi qu'il arrive. Tu m'as tant appris sur la gentillesse, la compassion et la résilience, et je te suis vraiment reconnaissante pour toutes les leçons de vie que tu m'as transmises.
Que DIEU vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

**À mon très cher frère et à ma très chère sœur
Yasser Zalaghi et Oumaima Zalaghi**

Je profite de cette occasion pour exprimer ma sincère gratitude pour tout le soutien que vous m'avez apporté. Qu'il s'agisse d'une oreille attentive, d'un coup de main ou d'un mot d'encouragement, votre présence inébranlable dans ma vie a été une source de force et de réconfort. Savoir que je peux compter sur vous a fait toute la différence, et je me sens incroyablement chanceuse de vous avoir comme frères et sœurs. J'apprécie toutes les fois où vous avez été là pour moi, contre vents et marées, et je veux que vous sachiez que je vous suis reconnaissant au-delà des mots. Merci d'être mon roc et mon système de soutien constant. Je vous aime tous très fort my yassouraty et oumaimaty.

**À ma tante
Hasna Fallakj**

Merci pour m'avoir considérée comme ta fille et pour tout l'amour que tu me portes depuis des années. Je me sens tellement privilégiée d'avoir une tante aussi aimante et précieuse que toi dans ma vie. Chaque moment que nous partageons ensemble est un cadeau, et je suis reconnaissante pour tout le soutien, les rires et la joie que tu apportes à ma vie. Tu as été là pour moi dans les bons et les mauvais moments et je me souviendrai toujours de tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime, ma hashas, et je suis tellement redevable pour tout ce que tu as fait.

À ma meilleure amie et ma sœur

Wissale el Mtiai

Mon âme sœur. Ton altruisme, ta gentillesse et ton sens de l'humour ne sont que quelques-unes des qualités qui font de toi une personne extraordinaire. Je suis reconnaissante pour les innombrables rires et souvenirs que nous avons partagés ensemble, et je suis sûre qu'il y en aura encore beaucoup d'autres.

*Merci d'être la personne extraordinaire que tu es et d'être toujours là pour moi.
Je chéris notre amitié et je suis honorée de t'appeler
ma meilleure amie et ma sœur.*

À une de mes plus belles rencontres

Saloua Jaa

Ma copine, ma sœur, ma hype girl, my study buddy et ma colocataire préférée. J'ai tellement de chance de t'avoir dans ma vie. Ton altruisme et ta volonté de faire passer les autres en premier sont vraiment inspirants. Tes mots d'encouragement et de réconfort m'ont aidé à traverser certains des moments les plus sombres de ma vie, et je te serai toujours reconnaissante d'avoir été là pour moi quand j'avais le plus besoin de quelqu'un. Je chéris notre amitié, et j'attends avec enthousiasme de nombreuses autres années de rires, de souvenirs et de soutien.

À mon dermatologue

Pr. Lakhder Hakjma

Je vous suis très reconnaissante pour les soins et le soutien que vous m'avez apportés. Votre expertise et votre engagement à m'aider à surmonter ma maladie ont fait une différence significative dans ma vie, et je vous serai toujours redevable de tout ce que vous avez fait pour moi.

À mes copines

Nouhayla Ksakes, Imane Matar, Hiba Zahir, Rim Medhoune

En souvenir des moments agréables, des hauts et des bas qu'on a partagé durant ces 6 années, Je vous dédie ce travail et Je tiens à vous remercier et exprimer Mon amour sororal que je vous porte sans limite. Je souhaite que nous puissions rester unies dans la tendresse et la fidélité et j'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et réussite.

À toute ma famille, maternelle et paternelle

À tous mes professeurs et maîtres qui m'ont imbibé de leur savoir.

À tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail



Remerciements

À Notre Maitre et Président de Thèse

Monsieur BOUSLIMAN Yassir

Professeur de Toxicologie

Grand est l'honneur que vous nous faites en acceptant sans la moindre hésitation de présider le jury de ce modeste travail de thèse. Permettez-nous Maitre de vous témoigner notre profonde gratitude et notre respect.

Votre sérieux, votre compétence et votre dévouement nous ont énormément marqué.

Veillez accepter cher Maitre nos vifs remerciements pour la présence et la sympathie dont vous nous faites preuve.

À Notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame TADLAOUI Yasmina

Professeur de Pharmacie Clinique

Nous tenons à vous exprimer notre gratitude du fond de notre cœur pour la bienveillance, la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez accepté de diriger ce travail.

Votre dévouement à votre domaine et votre volonté de partager votre expertise m'ont incité à viser l'excellence dans toutes mes missions. C'était un honneur de vous avoir comme rapporteur de thèse. Veillez trouver, chère maitre, dans ce travail ; Le témoignage de notre reconnaissance, nos remerciements et de notre grande estime.

À Notre Maitre et juge de Thèse

Monsieur EL HARTI Jaouad

Professeur de chimie thérapeutique

Je vous remercie vivement pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Votre gentillesse et votre accueil très aimable m'ont particulièrement marquée.

Que ce travail soit pour moi l'occasion de vous exprimer mon admiration ainsi que ma gratitude.

Veillez croire, cher maître, l'assurance de mon estime.

À Notre Maître et juge de Thèse

Monsieur BOUATIA Mustapha

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

*Je vous remercie infiniment, cher maître, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse
et pour le grand intérêt que vous avez
porté pour ce travail.*

*L'amabilité dont vous avez fait preuve en recevant
cette thèse me marquera à jamais.*

*J'espère chère maître que ce modeste travail sera
à la hauteur de vos attentes*

À Notre Maître et juge de Thèse

Madame ENNEFFAH Wafaa

Professeur de Gestion Pharmaceutique

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant
aimablement*

de vous associer au jury de ma thèse.

*Veillez trouver ici, chère Maître, le témoignage
de ma haute considération et de mon sincère respect*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

2019 nCoV	: 2019 novel CoronaVirus
ACE2	: Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2
ARN	: Acide ribonucléique
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
ARNsg	: Acide ribonucléique sous génomique
ARNss	: single stranded (simple brin) Acide ribonucléique
BMJ	: British Medical Journal
BTK	: Tyrosine kinase de Bruton
CIVD	: Coagulation Intra-Veineuse Disséminée
CoV	: CoronaVirus
CSG	: The Coronaviridae Study Group
EPI	: Equipements de protection individuelle
EUA	: Emergency Use Authorization
EUL	: Emergency Use Listing
FDA	: Food and Drug Administration
FP	: Peptide Fusion
GDG	: Guideline Development Group ou groupe d'élaboration des lignes directrices
GISAID	: Global Initiative on Sharing Avian (All) Influenza DATA
GVHD	: Graft-versus-host disease ou Maladie du greffon contre l'hôte
HCoV	: Human coronavirus
HR	: Heptad Repeat
HTA	: Hypertension artérielle
ICTV	: Comité International de Taxonomie des Virus

ILK : Interleukine

INF : Interféron

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Kb : kilobases

MERS-CoV : Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

OMS : Organisation Mondiale de santé

ORF : Open Reading Frame

ORF : Open Reading Frame

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

OTC : Over The Counter

pDC : Cellule Dendritique plasmacytoïde

PHE : Public Health of England

PRR : Récepteurs de Reconnaissance des agents Pathogènes

RBD : Receptor Binding Domain

RBM : Receptor Binding Motif

RdRp : RNA-dependent RNA polymerase

RE : Réticulum Endoplasmique

RTC : Complexe Transcription-Réplication

SARS-CoV-1 ou SARS : Coronavirus 1 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu

TLR : Récepteur de Type Toll

TMPRSS2 : Protéase Sérine Transmembranaire 2

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique.

TRSs : Séquences de Régulation Transcriptionnelle

UKHSA : United Kingdom Health Security Agency

UTR : Untranslated Region

VCP : Protéine Contenant de la Valosine

VOC : Variant Of Concern

VOI : Variant Of Interest

VRS : Virus Respiratoire Syncytial



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Chronologie des événements clés de l'épidémie de COVID-19.....	3
Figure 2 : Pandémies causées par certains des virus associés aux voies respiratoires et mortalité qui en résulte.....	6
Figure 3 : Prévalence de l'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV). (Remarque : les données sur le SARS-CoV sont présentées de novembre 2002 à août 2003).....	8
Figure 4 : Prévalence de l'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). (Remarque : les données relatives au MERS-CoV sont présentées de juin 2012 au 7 février 2020).....	11
Figure 5 : Prévalence de l'infection par le nouveau coronavirus 2019- nCoV. (Remarque : les données sont présentées du 29 décembre 2019 au 7 février 2020).	12
Figure 6 : SARS-CoV-2 vu au microscope électronique à balayage et colorisé.	17
Figure 7 : Structure du SARS-CoV-2 et de La Spike protéine (A) La protéine membranaire (M) et la protéine d'enveloppe (E) forment l'enveloppe virale. (B) La caricature représente les principales caractéristiques et la structure trimérique de la protéine S du SARS-CoV-2.....	18
Figure 8 : Disposition génomique du SARS-CoV-2.....	20
Figure 9 : Schéma de la phase d'attachement du virus sur la membrane de l'hôte.....	25
Figure 10 : Deux voies d'entrée distinctes pour le SARS-CoV-2.	27
Figure 11 : Un modèle de fusion membranaire induite par la protéine S du SARS-CoV-2... ..	27
Figure 12 : Schéma du cycle de réplication intracellulaire du SARS-CoV-2.....	30
Figure 13 : Les principales différences entre les sous-lignées de la variante Omicron.	38
Figure 14 : Mécanismes physiopathologiques du SARS-CoV-2.....	45
Figure 15 : Immunité adaptative du SARS-CoV-2.....	50
Figure 16 : Formes de gravité de la maladie selon l'OMS	51
Figure 17 : Les phases cliniques du COVID-19	53
Figure 18 : Signes et symptômes courants après une infection par le CoV	54
Figure 19 : Détection qualitative des IgG et des IgM du covid (Test sérologique rapide).	64
Figure 20 : Exemple de test rapide antigénique	65

Figure 21 : Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19. L'atteinte pulmonaire, évaluée visuellement comme le ratio du poumon pathologique sur le poumon sain, peut être classée comme minimale < 10 % (A), modérée 10-25 % (B), étendue 25-50 % (C), sévère 50-75 % (D) ou critique > 75 % (E). Une atteinte diffuse et des condensations déclinées font évoquer un syndrome de détresse respiratoire aigu (E)	67
Figure 22 : Les dernières Recommandations de l'OMS sur les médicaments contre la COVID-19	92
Figure 23 : Traitements contre la COVID-19 en cours d'évaluation dès le 31 août 2022.....	93
Figure 24 : Protocole thérapeutique national de prise en charge de la COVID-19, datant du 23 mars 2020	94
Figure 25 : Protocole thérapeutique national de prise en charge de la COVID-19, 3ème mise à jour.....	95
Figure 26 : Contrôle et mesures de prévention du SARS-CoV-2. (215)	100
Figure 27 : Les stratégies envisagées dans le développement de vaccins contre la COVID-19.....	105
Figure 28 : Répartition de la population selon le genre	115
Figure 29 : Répartition de la population selon les tranches d'âge	116
Figure 30 : Répartition des patients selon l'infection par le SARS-CoV-2	117
Figure 31 : Répartition selon l'infection récidivante par le covid	118
Figure 32 : Répartition selon la chronologie de survenue de la COVID-19.....	119
Figure 33 : Répartition des cas selon le genre.....	119
Figure 34 : Répartition des cas selon les tranches d'âge.....	120
Figure 35 : Répartition des patients selon le profil vaccinal des cas positifs.....	121
Figure 36 : Répartition selon la présence ou l'absence des symptômes	125
Figure 37 : Distribution des signes chez les patients symptomatiques	126
Figure 38 : Répartition selon les comorbidités et habitudes toxiques des cas	129
Figure 39 : Répartition selon le test de confirmation réalisé	134
Figure 40 : Répartition selon les analyses biologiques réalisées	135
Figure 41 : Classification selon le conseil pour faire les analyses biologiques	136
Figure 43 : Répartition selon la méthodologie d'acheminement du traitement	139

Figure 44 : Répartition selon la connaissance du protocole thérapeutique national	140
Figure 45 : Répartition selon le suivi ou non du protocole thérapeutique national	140
Figure 46 : Répartition selon la connaissance du Molnupiravir	142
Figure 47 : Répartition selon l'administration du Molnupiravir	142
Figure 48 : Classification selon la connaissance des phases de covid	143
Figure 49 : Répartition selon l'utilisation ou non d'autres antibiotiques.....	143
Figure 50 : Répartition selon les antibiotiques utilisés	144
Figure 51 : Répartition selon l'administration ou non des corticoïdes	145
Figure 52 : Répartition selon l'arrêt ou non d'un traitement	146
Figure 53 : Classification des effets indésirables notifiés.....	151
Figure 54 : Classification selon la connaissance ou non du médicament responsable de l'apparition de l'effet indésirable	151
Figure 55 : Classification des médicaments selon la suspicion dans la survenue des effets indésirables.....	152
Figure 56 : Classification selon la conduite tenue lors de la survenue des effets indésirables	153
Figure 57 : Champ d'application de la pharmacovigilance	154
Figure 58 : Produits couverts par la pharmacovigilance	155
Figure 59 : Répartition selon la source d'information	161
Figure 60 : Classification selon l'information sur les indications et les effets indésirables auprès du pharmacien.....	162
Figure 61 : Disponibilité des masques et des préparations hydroalcooliques dans les pharmacies marocaines (20 mai 2020).....	172
Figure 62 : Usage correct du masque	186

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des Coronaviridae selon le Comité international de taxonomie des virus (ICTV).....	15
Tableau II : Brève description de diverses protéines non structurales du SARS-CoV-2.	21
Tableau III : Les principales caractérisations des variants du SARS-CoV-2 avec la protéine Spike mutée.....	37
Tableau IV : Les plantes médicinales les plus utilisées contre le covid-19 dans le foyer marocain..	101
Tableau V : Chronogramme des grandes mesures adoptées par le Royaume du Maroc.	103
Tableau VI : Les caractéristiques épidémiologiques des cas Covid dans différentes études.....	123
Tableau VII : Signes fonctionnels respiratoires chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence).....	126
Tableau VIII : Signes fonctionnels digestifs chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence).....	127
Tableau IX : Signes fonctionnels ORL chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence)	127
Tableau X : Signes généraux chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence).....	128
Tableau XI : Classification des comorbidités par ordre de fréquence	129
Tableau XII : Répartition des non adhérents au protocole national selon leur traitement (par ordre de fréquence).....	141
Tableau XIII : Répartition des différents antibiotiques administrés par nos cas (par ordre de fréquence).....	144
Tableau XIV : Classification selon le commencement de l'antibiothérapie (par ordre de fréquence)	145
Tableau XV : Classification selon l'utilisation de la corticothérapie (par ordre de fréquence).....	146
Tableau XVI : Conditions et doses d'administration des corticoïdes.....	148
Tableau XVII : Classification selon l'apparition d'effets indésirables (par ordre de fréquence).....	150
Tableau XVIII Actions préventives et correctives devant les effets indésirables pouvant être observés chez les patients traités par la chloroquine, l'hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine dans le cadre de l'infection par SARS-CoV-2.	182



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I : MALADIE DE COVID-19	5
I. HISTOIRE :	6
1- SARS-CoV	7
2- MERS-CoV :	9
3- SARS-CoV-2 :	12
II. EPIDEMIOLOGIE :	13
1- Agent pathogène :.....	13
1.1- Classification et Taxonomie :	13
1.2- Structure :	16
1.3- Génome viral :	19
1.4-Propriétés physico-chimiques du virus :.....	22
1.5-Entrée et cycle de réplication du virus :.....	23
1.5.1- Entrée du virus :.....	23
A- Attachement à la membrane de la cellule hôte :	24
B- Pénétration virale par fusion ou endocytose et désenrobage :.....	26
1.5.2- Formation du complexe de réplication-transcription (RTC) :.....	28
1.5.3-Synthèse de l'ARN viral :	28
1.5.4- Assemblage moléculaire et libération des virions : (9,22).....	28
1.6- Les variants du SARS-CoV-2 :.....	31
1.6.1- Terminologie :.....	31
1.6.2-Nomenclature des variants du SARS-CoV-2 :.....	32
A- OMS :.....	32
B- Nextstrain :.....	33
C- GISAID :.....	33
D- Pango :	34
E- UKHSA :.....	35
1.6.3-Classification des variants du SARS-CoV-2 (Classification de l'OMS) : .	36

A- VOC ou Variants Of Concern :	36
B- VOI ou Variants Of Interest :	39
C- VUM ou Variants Under Monitoring :	39
2- Réservoir :	39
3- Modes de transmission :	40
3.1- Transmission interhumaine par voie aérienne :	41
3.2- Transmission par contact :	41
3.3- Transmission oro-fécal :	41
3.4- Transmission verticale :	42
3.5- Autres voies de transmission :	42
3.6- Facteurs favorisant la transmission :	43
4- Contagiosité :	44
III. PHYSIOPATHOLOGIE ET REPOSE IMMUNITAIRE :	45
IV. DIAGNOSTIC :	51
1- Diagnostique clinique :	51
1.1- Présentation clinique :	52
1.2- Formes symptomatiques :	54
1.2.1- Manifestations respiratoires :	55
1.2.2- Manifestations extra-respiratoires :	55
1.3- Facteurs de risque des formes graves :	60
2- Diagnostique paraclinique :	61
2.1- Diagnostique biologique :	61
2.1.1- Eléments d'orientation :	61
2.1.2- Diagnostic virologique de confirmation :	62
A- Reverse Transcription-Polymérase Chain Réaction ou RT-PCR :	63
B- Test sérologique :	63
C- Test antigénique rapide :	65
2.2- Diagnostic radiologique :	66
2.2.1- Radiographie thoracique :	66
2.2.2- TDM thoracique :	66

2.2.3- Echographie thoracique :	67
2.2.4- IRM cérébrale :	67
3- Diagnostic différentiel :	68
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	69
1- Les différentes thérapeutiques envisagées pour la COVID-19 :	69
1.1- Thérapies antivirales :	70
1.1.1- Molnupiravir : Movfor*	70
1.1.2- Ritonavir/Nirmatrelvir : Paxlovid*	71
1.1.3- Remdesivir :	72
1.1.4- L'hydroxychloroquine et la chloroquine :	72
1.1.5- Lopinavir/Ritonavir :	73
1.1.6- Ivermectine :	73
1.2- Produits d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 :	74
1.2.1- Plasma convalescent :	74
1.2.2- Casirivimab/Imdevimab : REGN-COV2	75
1.2.3- Bamlanivimab/Etesevimab (LY-CoV555 ou LY3819253 et LY-CoV016 ou LY3832479) :	77
1.2.4- Sotrovimab (VIR-7831) :	78
1.2.5- Bebtélovimab (LY-CoV1404, 1404) :	78
1.2.6- Tixagevimab/Cilgavimab : AZD7442	79
1.3- Agents immunomodulateurs :	80
1.3.1- Corticostéroïdes :	80
1.3.2- Interféron- β -1a (IFN - β -1a) : SNG001*	81
1.3.3- Antagonistes de l'interleukine-1 :	81
1.3.4- Anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL-6 :	82
1.3.5- Inhibiteurs de la Janus kinase (JAK) :	83
A- Baricitinib :	83
B- Ruxolitinib :	84
C- Tofacitinib :	84
1.3.6- Inhibiteurs de la tyrosine kinase :	85

1.3.7- Azithromycine :	85
1.4- Supplémentation en vitamines et en minéraux :	86
1.4.1- Vitamine D :	86
1.4.2- Vitamine C :	88
1.4.3- Zinc :	89
1.5- Anticoagulants :	90
2- Les protocoles internationaux et nationaux retenus :	91
2.1- Lignes directives de l’OMS :	91
VI. PREVENTION :	96
1- Prévention individuelle :	97
1.1- Nettoyage et désinfection :	97
1.2- Le port de masque :	97
1.3- La quarantaine :	98
1.4- Alimentation saine :	99
1.5- Phytothérapie :	101
2- Prévention collective :	103
2.1- Distanciation sociale/physique :	103
2.2- Dépistage :	104
2.3- Vaccination :	104
2.3.1- Vaccins à base d’adénovirus :	107
2.3.1.1- Le vaccin AstraZeneca :	107
2.3.1.2- Le vaccin Janssen :	107
2.3.2- Vaccins inactivés :	108
2.3.2.1- Le vaccin Sinopharm :	108
2.3.3- Vaccins à ARN messager :	109
2.3.3.1- Le vaccin Pfizer :	109
CHAPITRE II : PARTIE PRATIQUE	110
MÉTHODES ET MATÉRIELS	111
I. TYPE ET POPULATION DE L’ÉTUDE :	112
II. LIEU ET DUREE D’ÉTUDE :	112

III. METHODE DE RECUEIL :	112
IV. CRITERES D'INCLUSION :	113
V. CRITERES D'EXCLUSION :	113
VI. VI. ANALYSE DES DONNEES :	113
VII. ETHIQUE :	113
RÉSULTATS ET.....	114
DISCUSSION	114
I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :	115
1- Résultats :	115
1.1- Population générale :	115
1.1.1- Genre :	115
1.1.2- Age :	116
1.2- Affection COVID :	117
2- Discussion :	121
II. PROFIL CLINIQUE :	125
1- Résultats :	125
1.1- Symptomatologie :	125
1.2- Comorbidités :	129
2- Discussion :	130
2.1 - Symptomatologie :	130
2.2- Comorbidités :	133
III. PROFIL PARACLINIQUE :	134
1- Résultats :	134
1.1- Confirmation du cas :	134
1.2- Biologie :	135
2- Discussion :	136
2.1- Confirmation du cas :	136
2.2- Biologie :	138
IV. PROFIL THERAPEUTIQUE :	139
1- Résultats :	139

1.1-	Début du traitement :	139
1.2-	Protocole thérapeutique national :	140
1.3-	Phases de covid :	143
1.4-	Antibiothérapie :	143
1.5-	Corticothérapie :	145
1.6-	Arrêt de traitement :	146
2-	Discussion :	147
2.1	Antibiothérapie :	147
2.2	Corticothérapie :	148
2.3	Hydroxychloroquine :	149
V.	PHARMACOVIGILANCE :	150
1-	Résultats :	150
2-	Discussion :	154
2.1-	Définitions :	154
2.2-	Organisation du système national de pharmacovigilance:	156
2.3-	Effets indésirables des médicaments :	156
VI.	MESURES PROPHYLACTIQUE SUIVIES	160
VII.	PHARMACIEN ET PATIENT :	162
1-	Résultats :	162
2-	Discussion :	164
VIII.	LIMITE DE L'ETUDE :	164
CHAPITRE III : RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA CRISE SANITAIRE DU COVID-19		165
I.	PHARMACIEN ET PRISE EN CHARGE DES PATIENTS COVID :	170
1-	Gestion du stock et l'accès aux principaux médicaments, équipements, et installations :	170
2-	Education thérapeutique du patient :	173
2.1-	Renouveau des ordonnances :	173
2.2-	L'information par rapport à covid-19 :	174
2.4-	Conseils pharmaceutiques :	175

2.3.1- Pharmacien et diabétique :	176
2.3.2- Pharmacien et hypertendu :	177
2.3.3- Pharmacien et autres cas :	178
2.4- Lutte contre l'automédication :	179
2.5- Pharmacovigilance :	179
2.5.1- Traitement médicamenteux :	180
2.5.2- Vaccin :	183
2.6- Questions de nos cas :	184
3- Orientation des patients :	187
II. AUTRES ROLES DU PHARMACIEN DANS LA GESTION	
DE LA COVID-19 :	188
1- Dépistage précoce :	188
2- Sensibilisation sur la vaccination :	189
CONCLUSION.....	191
ANNEXES.....	194
RÉSUMÉS.....	200
BIBLIOGRAPHIE	204



Au XXI^e siècle, l'homme a été témoin de trois pandémies mortelles provoquées par des nouveaux coronavirus :

- SARS (Le Coronavirus 1 du syndrome respiratoire aigu sévère),
- MERS (Syndrome respiratoire du Moyen-Orient),
- SARS-CoV2 (Le Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire aigu sévère).

L'apparition de ces diverses maladies infectieuses a eu un impact significatif sur la vie de millions de personnes. Ces maladies ont non seulement mis à rude épreuve nos installations médicales et de santé publique, mais elles ont également imposé aux économistes, aux scientifiques et aux politiciens la tâche de répondre aux difficultés financières, de découvrir des vaccins et de gérer les inquiétudes et les attentes du public, respectivement. (1)

À la fin de l'année 2019 vers décembre, une de ces maladies infectieuses sous forme de pneumonie idiopathique a émergé à Wuhan, dans la province du Hubei, au centre de la Chine. Ces cas avaient été signalés depuis le 8 décembre 2019, et de nombreux patients travaillaient ou vivaient autour du marché de gros local Huanan Seafood Wholesale Market, bien que d'autres cas précoces n'aient pas été exposés à ce marché. Un mois plus tard, l'agent causal a été identifié comme étant le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, nommée en premier lieu 2019-nCoV par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV), pour sa similitude dans sa séquence génomique au coronavirus responsable de l'épidémie de SARS en 2003. (2–4)

Le 30 janvier 2020 l'OMS déclare que la crise du nouveau coronavirus (2019-nCoV) constitue une USPPI (urgence de santé publique de portée internationale) après confirmation de 7736 cas confirmé avec un total de 12,167 cas suspects, pour la plupart en Chine, et 82 cas signalés dans 18 autres pays. (3)

Un premier cas au Maroc était confirmé le 2 mars 2020. Le 11 mars 2020 la COVID-19 fut déclarée pandémie par l'OMS suite à sa vitesse et son ampleur de transmission.

La figure ci-dessous résume la chronologie initiale du développement de COVID-2019.

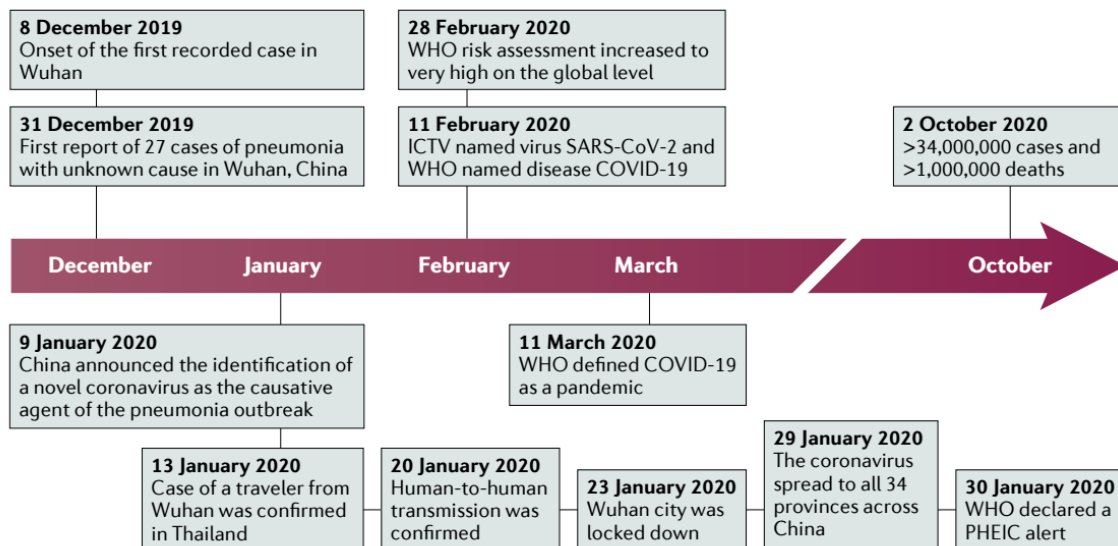


Figure 1 : Chronologie des événements clés de l'épidémie de COVID-19. (5)

WHO, world Health Organisation ; PHEIC, public Health emergency of international concern.

Compte tenu de son infectiosité et de sa pathogénicité sans précédent, la pandémie de COVID-19 a eu un impact dévastateur sur la santé humaine, et sa gestion clinique a été un grand défi. Ceci a conduit au développement et à des essais rapides de plusieurs vaccins candidats contre le SARS-CoV-2 à un rythme exceptionnel, ainsi que l'instauration de nombreuses stratégies thérapeutiques qui peuvent s'avérer utiles dans la prise en charge de la maladie COVID-19.

Au cœur de cette crise, les pharmaciens ont été mis au défi de travailler dans des circonstances difficiles.

La pandémie a mis en évidence les fonctions clés de santé publique que jouent les pharmaciens communautaires dans la pharmacothérapie, la gestion des maladies chroniques, les recommandations d'autosoins, les vaccinations, les services de dépistage et de test et le soutien à l'observance.

Nous allons mettre le point sur l'implication du pharmacien d'officine dans la gestion de la pandémie COVID-19 en observant, analysant et discutant la prise en charge des patients COVID-19 en ambulatoire.



Chapitre I :
Maladie de Covid-19

I. HISTOIRE :

Les infections aiguës des voies respiratoires (IAVR) sont les maladies les plus courantes qui touchent tous les individus, quel que soit leur âge ou leur sexe. Ces maladies sont généralement causées par divers micro-organismes, dont une variété de bactéries et de virus, tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, l'influenza A ou B ("la grippe"), le virus respiratoire syncytial (VRS), le parainfluenza, les adénovirus, les coronavirus, etc. Toutefois, en termes de contagiosité et d'urgences médicales, les plus grandes infections sont généralement associées au VRS, à l'influenza A ou B et aux coronavirus, qui ont provoqué plusieurs épidémies et pandémies. Pourtant, parmi d'autres, les coronavirus et les virus de la grippe provoquent sans aucun doute des symptômes plus graves.

Les pandémies causées par certains des virus associés aux voies respiratoires sont présentées ci-dessous. (Figure 2) (1)

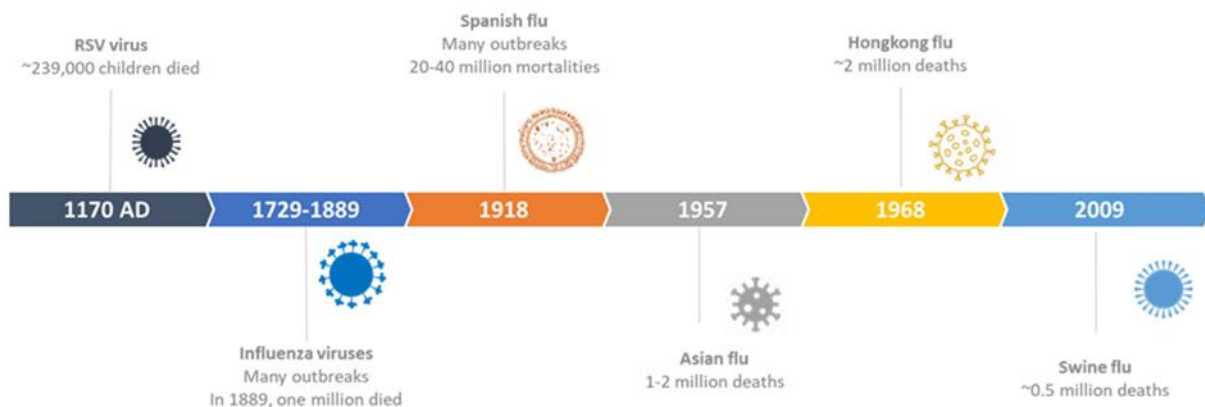


Figure 2 : Pandémies causées par certains des virus associés aux voies respiratoires et mortalité qui en résulte. (1)

Les coronavirus ont évolué à plusieurs reprises au cours des 1000 dernières années. La première découverte de coronavirus a consisté à identifier des maladies chez les animaux, puis à isoler le virus de la bronchite infectieuse (IBV) chez les poulets en 1937 et les virus de l'hépatite murine (MHV) chez les souris en 1949. On a découvert que les porcs étaient porteurs d'un virus de la gastro-entérite transmissible (TGEV) aux États-Unis en 1946. Les premiers coronavirus humains ont été identifiés dans les années 1960 comme agents infectieux pour des infections respiratoires légères, sous les noms de HCoV-229E et HCoV-B814. Depuis lors, plusieurs autres souches de coronavirus ont été isolées chez l'homme à partir de cultures tissulaires (OC16 et OC43). (6)

En outre, les autres HCoVs (coronavirus humains) découverts à ce jour sont le MERS-CoV, le SARS-CoV et le SARS-CoV-2 qui sont connus comme étant des HCoVs pandémiques. (7)

1- SARS-CoV : (1,6)

En 2002-2003, le SARS-CoV, un nouveau coronavirus identique sur 50 à 60% de la séquence nucléotidique des coronavirus connus selon l'étude de Drosten et al, a provoqué une épidémie avec des décès dans 29 pays, la plupart des cas se trouvant en Chine et à Hong Kong. Le nombre total de cas signalés était de 8096 (Figure 3), dont 774 sont décédés, ce qui correspond à un taux de létalité de 9,6 %, avant que la maladie ne s'éteigne en partie grâce à des protocoles de quarantaine stricts avec des cas supplémentaires signalés à la fin de l'année 2003 (décembre-janvier 2004) en raison d'une transmission zoonotique, impliquant la civette (*Paguma larvata*) de l'Himalaya. Par la suite, les civettes ont été considérées comme un hôte intermédiaire du SARS-CoV, avec les chauves-souris en tant qu'hôte naturel.

Hu et al ont mené une étude de surveillance sur cinq ans des coronavirus liés au SARS isolés de chauves-souris fer à cheval dans la province du Yunnan, en Chine, où 11 CoV similaires au SRAS ont été identifiés. La comparaison des génomes a révélé une grande diversité génétique entre ces virus dans plusieurs gènes, notamment S, ORF3 et ORF8. Malgré les différences dans les séquences de la protéine S, les 11 CoV semblables au SARS sont tous capables d'utiliser le même récepteur humain de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (hACE2), ce qui démontre une relation étroite avec le SARS-CoV. Par conséquent, le SARS-CoV est probablement apparu par recombinaison de CoVs de type SARS de chauve-souris avant d'infecter les civettes, à partir desquelles le virus recombinant s'est propagé aux humains, provoquant l'épidémie de SARS.

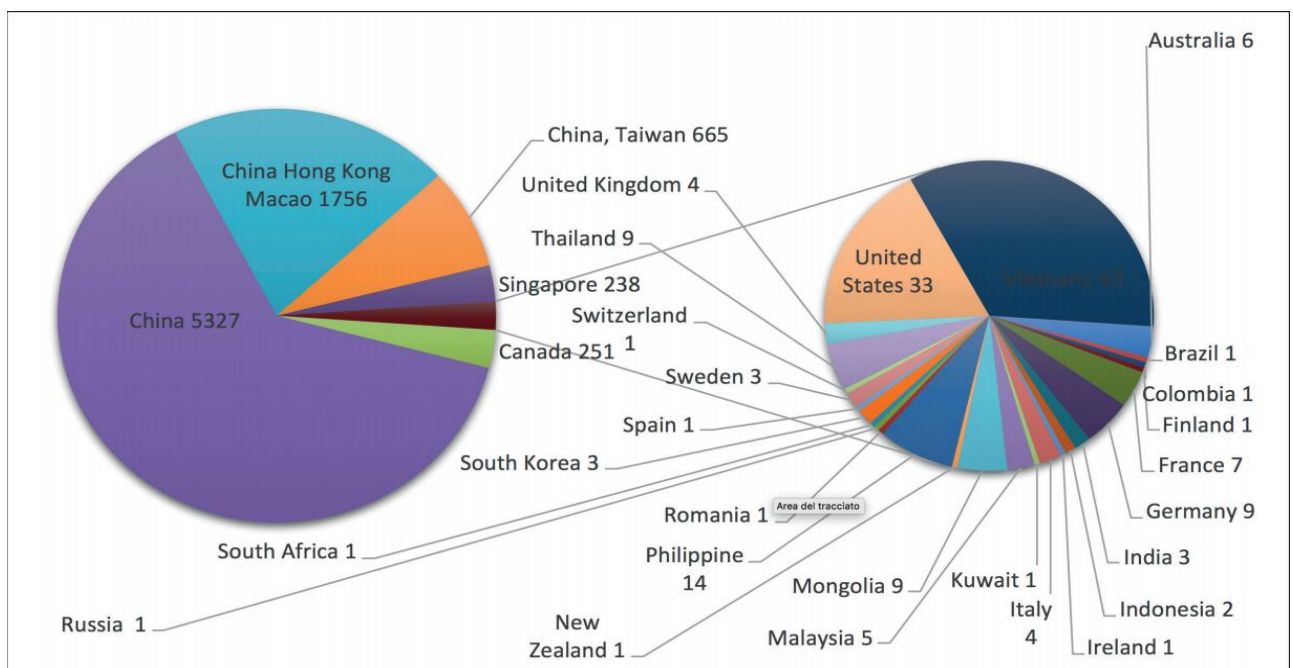


Figure 3 : Prévalence de l'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV). (Remarque : les données sur le SARS-CoV sont présentées de novembre 2002 à août 2003). (8)

2- MERS-CoV : (1,6)

En juin 2012 en Arabie Saoudite, une décennie après l'apparition du SARS-CoV, un cas de pneumonie aiguë et de fièvre rénale a été signalé. Le décès a été associé à une autre nouvelle forme de coronavirus, le MERS-CoV, qui a été isolé des expectorations du patient. Cependant, avant la découverte du premier cas de MERS en Arabie saoudite, une épidémie de maladie respiratoire aiguë est apparue dans un hôpital public de Zarqa, en Jordanie, en avril 2012. Onze personnes, dont huit professionnels de la santé, ont été touchées, et l'une d'entre elles est décédée plus tard. Au moment de l'épidémie, la cause de la maladie était inconnue car l'enquête épidémiologique, y compris les tests de laboratoire effectués après l'émergence de la maladie, n'était pas concluante. Toutefois, après la découverte de la nouvelle infection au coronavirus dans la péninsule arabique, les échantillons sériques et respiratoires conservés des patients de cette épidémie ont été analysés à nouveau et le diagnostic de MERS-CoV a été confirmé chez deux patients décédés. Par la suite, quelques cas additionnels ont été signalés au Royaume-Uni et la maladie a continué à se propager dans d'autres parties du monde par le biais des voyages de personnes infectées. La plupart des cas de MERS importés ont été signalés en raison d'une transmission nosocomiale. En mai 2015, le premier patient atteint du MERS a été confirmé en Corée du Sud, à son retour du Moyen-Orient. Au 26 juillet, en deux mois environ, 186 cas ont été confirmés, dont 36 décès et 138 guérisons. L'épidémie de MERS en Corée a été caractérisée par une transmission intra-hospitalière ainsi qu'une transmission d'hôpital à hôpital en raison du déplacement des cas d'un hôpital à l'autre. Il s'agissait de la plus grande épidémie de MERS en dehors du Moyen-Orient, avec 16 infections nosocomiales. (Figure 4)

En janvier 2020, le MERS-CoV avait entraîné 2519 cas confirmés en laboratoire et 866 décès (taux de létalité de 34,3 %), plus de 80 % des cas ayant été signalés en Arabie saoudite. Dans cette maladie, des symptômes tels que la fièvre, la toux et l'essoufflement ont été signalés. Bien que la pneumonie ait été fréquemment signalée, elle n'était pas toujours présente. En outre, des symptômes gastro-intestinaux, dont la diarrhée, ont également été signalés. En particulier, certains cas d'infection par le MERS-CoV confirmés en laboratoire ont été signalés comme étant asymptomatiques. Dans la plupart des cas, l'infection s'est propagée par transmission interhumaine dans les établissements de santé. Cependant, quelques études ont suggéré le rôle des chameaux dromadaires comme hôtes réservoirs du MERS-CoV et comme source animale de l'infection par le MERS chez l'homme. Les souches de MERS-CoV de l'homme et du chameau partagent plus de 99 % d'identité avec des variations (substitutions) situées dans les gènes S (Spike protéine), ORF3 et ORF4b. Sur le plan phylogénétique, le MERS-CoV est très proche des coronavirus de chauve-souris HKU4 (Tylonycteris bat coronavirus) et HKU5 (Pipistrellus bat coronavirus). Une analyse complète des relations évolutives a indiqué que le MERS-CoV pourrait être issu des chauves-souris à la suite d'événements de recombinaison au sein des gènes ORF1ab et S. Pour pénétrer dans la cellule, le MERS-CoV utilise le récepteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) humaine. C'est également le cas des CoV liés au MERS et isolés de chauves-souris en Chine, dont les protéines S sont capables de se lier au même récepteur que le MERS-CoV, ce qui confirme la possibilité d'une origine chauve-souris pour le MERS-CoV.

L'épidémie de SARS-CoV a permis un progrès des outils de diagnostic moléculaire qui ont facilité le séquençage du génome complet du MERS-CoV, ainsi qu'une meilleure préparation des professionnels de santé et de chercheurs.

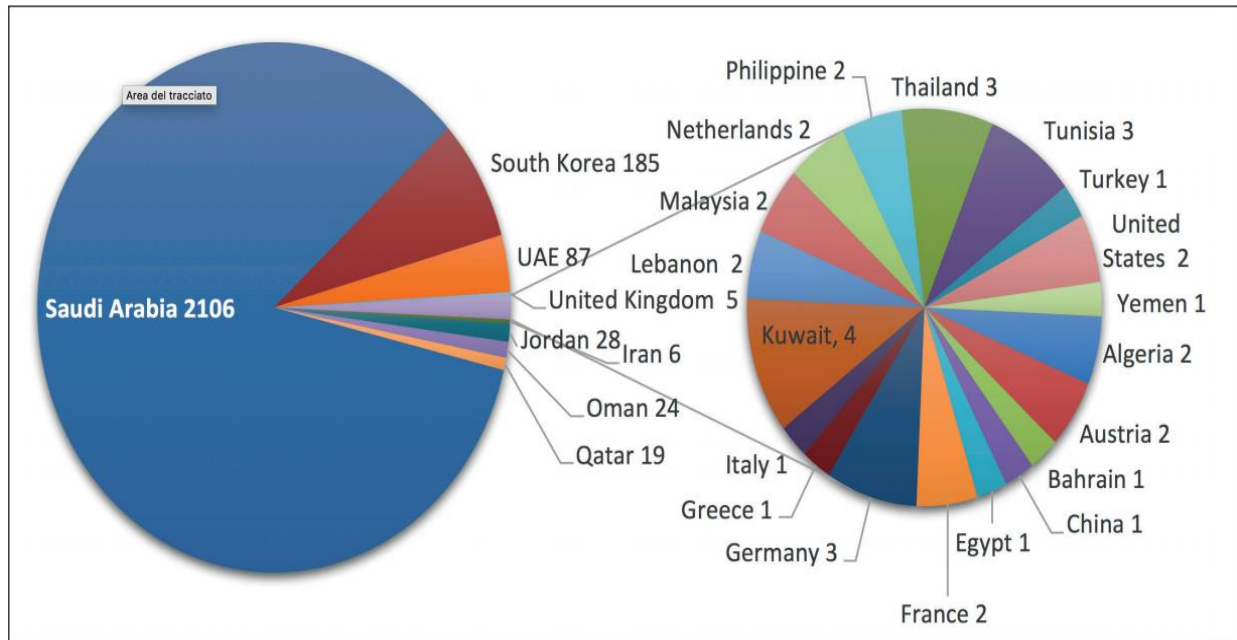


Figure 4 : Prévalence de l'infection par le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). (Remarque : les données relatives au MERS-CoV sont présentées de juin 2012 au 7 février 2020). (8)

3- SARS-CoV-2 :

La COVID-19 est la troisième grande pandémie de coronavirus après le SARS-CoV et le MERS-CoV, qui s'est avérée être la plus meurtrière parmi toutes les épidémies précédentes.

Selon Nassar et al, les flambées d'infection par le 2019-nCoV et le SARS-CoV sont survenues pendant la saison hivernale, tandis que la flambée de MERS-CoV s'est produite principalement pendant la saison estivale (juin).

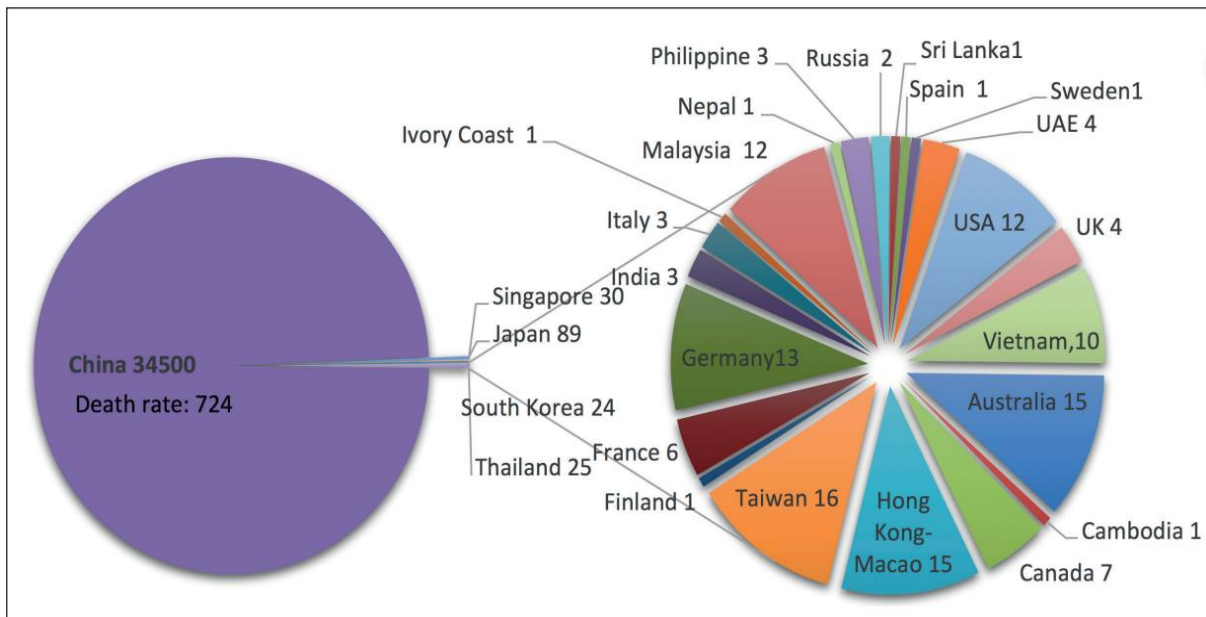


Figure 5 : Prévalence de l'infection par le nouveau coronavirus 2019- nCoV. (Remarque : les données sont présentées du 29 décembre 2019 au 7 février 2020). (8)

II. EPIDEMIOLOGIE :

1- Agent pathogène :

1.1- Classification et Taxonomie : (1,6)

Selon la classification la plus récente des coronavirus (tableau 1), le SARS-CoV-2, virus à ARN, appartient à/au :

- Domaine : *Riboviria*
- Ordre : *Nidovirales*
- Sous-ordre : *Cornidovirineae*
- Famille : *Coronaviridae*
- Sous-famille : *Orthocoronavirinae*
- Genre : *Betacoronavirus* (β CoV)
- Sous-genre de : *Sarbecovirus*
- Espèce : SARS-CoV

La famille des *Coronaviridae* est classée en deux sous-familles : *Letovirinae* et *Orthocoronavirinae*.

Letovirinae comprend le genre *Alphaletovirus*, tandis que les *Orthocoronaviridae* sont classés, conformément à la structure du génome et à l'analyse phylogénétique en quatre genres : *Alphacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Gammacoronavirus* (γ CoV) et *Deltacoronavirus* (δ CoV), qui contiennent respectivement 17, 12, 2 et 7 espèces uniques (ICTV 2018).

Auparavant, le genre *Betacoronavirus* était subdivisé en 4 lignées A, B, C et D. Aujourd'hui, ces lignées ont été classées comme des sous-genres de *Betacoronavirus* : *Embecovirus* (lignée A), *Sarbecovirus* (lignée B), *Merbecovirus* (lignée C) et *Nobecovirus* (lignée D).

Les *Betacoronavirus* et les *Alphacoronavirus* n'infectent que les mammifères cependant que les *Gammacoronavirus* et les *Deltacoronavirus* infectent principalement les oiseaux.

Tableau I : Classification des Coronaviridae
selon le Comité international de taxonomie des virus (ICTV). (6)

Family	Subfamily	Genus	Subgenus	Species	Abbreviations	Accession Numbers	Reservoir Host	Zoonotic [39]
Coronaviridae	Orthocoronavirinae	Alphaletovirus	Milecovirus	<i>Microhyala letovirus 1</i>				No
			Colacovirus	<i>Bat coronavirus CDPHE15</i>	BtCoV-CDPHE15	NC_022103.1	Bats	No
				<i>Bat coronavirus HKU10</i>	BtCoV-HKU10	NC_018871.1	Bats	No
		Decacovirus	<i>Rhinolophus ferrumequinum alphacoronavirus HuB-2013</i>	BtRCoV-HuB13	KJ473807.1	Bats	No	
		Davincovirus	Human coronavirus 229E	HCoV-229E	NC_002645.1	Human	No	
		Luchacovirus	<i>Lucheng Rn rat coronavirus</i>	LRNV	NC_032730.1	Rats	No	
		Minacovirus	<i>Ferret coronavirus</i>	FRCoV	NC_030292.1	Ferrets	No	
			Mink coronavirus 1	MCoV	NC_023760.1	Minks	No	
		Minunacovirus	<i>Minipetrus batcoronavirus 1</i>	BtMiCoV-1	EU420138.1	Bats	No	
			<i>Minipetrus batcoronavirus HKU8</i>	BtMiCoV-HKU8	EU420139.1	Bats	No	
		Mytacovirus	<i>Myotis ricketti alphacoronavirus Sax-2011</i>	BtMy-Sax11	NC_028811.1	Bats	No	
		Nyctacovirus	<i>Nyctalus velutinus SC-2013</i>	BtNy-Sc13	NC_028833.1	Bats	No	
		Pedacovirus	Porcine epidemic diarrhea virus	PEDV	NC_003436.1	Pigs	No	
			<i>Scotophilus bat coronavirus 512</i>	BtScCoV-512	NC_009657.1	Bats	No	
		Rhinacovirus	<i>Rhinolophus bat coronavirus HKU2</i>	BtRCoV-HKU2 (SADS)	NC_009988.1	Bats and pigs	Yes	
		Setracovirus	Human coronavirus NL63	HCoV-NL63	NC_005831.2	Human	No	
			<i>NL63-related bat coronavirus strain BIKYNL63-9b</i>	BtKYNL63	NC_032107.1	Bats	No	
		Tegacovirus		TGEV	NC_038861.1	Porcines,	No	
			Alphacoronavirus 1	CCoV FeCoV	KP_849472.1 JQ_408980.1	canines, felines	No No	

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

Family	Subfamily	Genus	Subgenus	Species	Abbreviations	Accession Numbers	Reservoir Host	Zoonotic [39]
Coronaviridae	Gammacoronavirinae	Gammacoronavirus	Cegacovirus	Beluga whale coronavirus SW1	BWCoV-SW1	NC_010646.1	Whale	No
			Igacovirus	Avian coronavirus	IBV	NC_001451.1	Birds	No
			Andecovirus	<i>Wigeon coronavirus HKU20</i>	WiCoV-HKU20	NC_016995.1	Birds	No
		Deltacoronavirus	Buldecovirus	<i>Bulbul coronavirus HKU11</i>	BuCoV-HKU11	NC_011547.1	Birds	No
				<i>Coronavirus HKU15</i>	PoCoV-HKU15	NC_039208.1	Pigs	No
			<i>Munia coronavirus HKU13</i>	MuCoV-HKU13	NC_011550.1	Birds	No	
			<i>White-eye coronavirus HKU16</i>	WECoV-HKU13	NC_016991.1	Birds	No	
		Herdecovirus	<i>Night heron coronavirus HKU19</i>	NHCoV-HKU19	NC_016994.1	Birds	No	
		Moordecovirus	<i>Common moorhen coronavirus HKU21</i>	CMCoV-HKU21	NC_016996.1	Birds	No	

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

1.2- Structure :

Le SARS-CoV-2 est un virus sphérique, enveloppé, d'un diamètre d'environ 80-120 nm.

Son enveloppe, bicouche lipidique, renferme une nucléocapside à symétrie hélicoïdale comprenant un complexe d'ARNss (monocaténaire de polarité positif) et de protéines de capsid (protéine N protéine N qui en raison de son caractère immunogène très élevé, peut être utile comme cible potentielle de vaccin). (9)

Dans cette dernière sont enchâssées 4 glycoprotéines de type M, S, E et HE. (10)

La glycoprotéine M (membranaire) : La protéine de structure la plus abondante possédant trois domaines transmembranaires distincts. Elle laisse un court domaine NH₂-terminal à l'extérieur du virus et une longue extrémité COOH (domaine cytoplasmique) à l'intérieur du virion. Son rôle réside en l'assemblage moléculaire des particules virales, ceci sans nécessiter la protéine S, en plus de son implication dans la pathogénèse. (9,11)

La protéine S (Spike) : La protéine S responsable de l'aspect en couronne (1) (Figure 6) est une protéine glycosylée N-liée transmembranaire de type I (150-200 kDa) composée de 1273 acides aminés, qui existe chez toute la famille des *Coronaviridae*.

Chaque protéine S monomère est constituée des sous-unités S1 et S2, qui facilitent la reconnaissance et la liaison cellulaire et jouent un rôle dans l'interaction entre les membranes du virus et de la cellule hôte, respectivement. (9)

La protéine E : (Enveloppe) : La plus petite de toutes les protéines structurales, environ 8-12 kDa, et joue un rôle majeur dans la pathogenèse, l'assemblage et la libération du virus. Elle possède une courte extrémité N-terminale hydrophile, une grande région hydrophobe, suivie d'une queue C-terminale hydrophile.

Les protéines **M**, **E** et **S** possèdent une séquence signal, qui permet leur translocation vers le réticulum endoplasmique (RE).

La protéine HE : Hemagglutinin-esterase, n'est présente à la surface que de certains *Bétacoronavirus*. Elle ressemble à celle du virus de la grippe en se fixant sur l'acide sialique sur les glycoprotéines de la surface de la cellule hôte. Cette protéine possède ainsi une activité acétyl-estérase ce qui favorise l'entrée et la pathogenèse des coronavirus qui la possède dans leur structure virale. (10)

Outre les protéines structurales susmentionnées, il existe plusieurs protéines non structurales et/ou accessoires qui, ensemble, sont responsables des aspects structurels et fonctionnels du virus. (9)

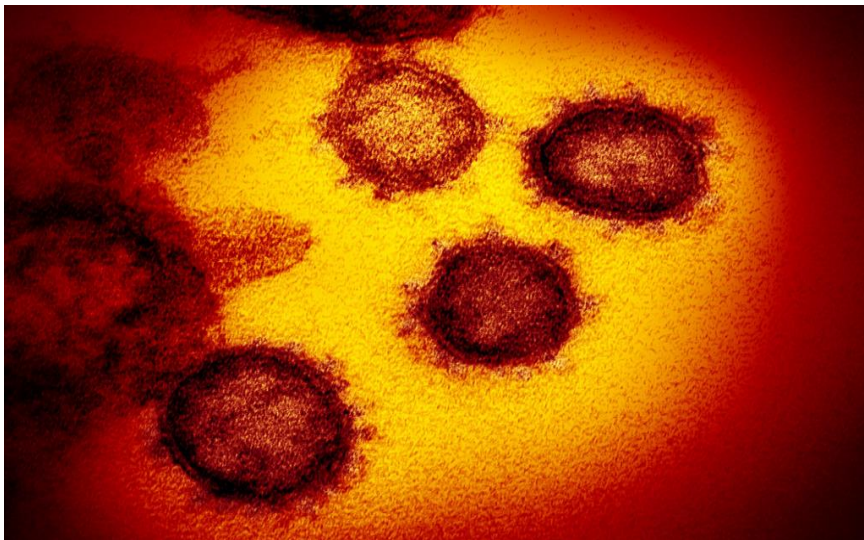
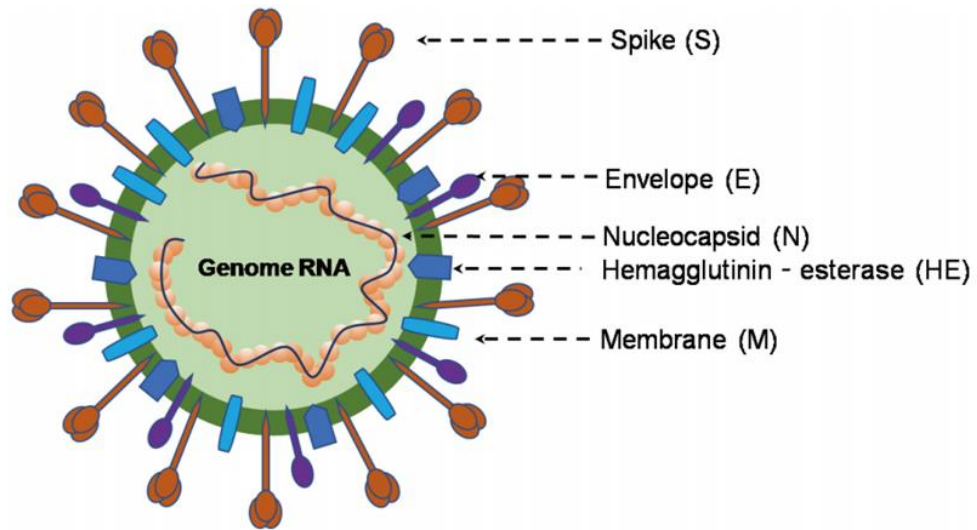


Figure 6 : SARS-CoV-2 vu au microscope électronique à balayage et colorisé. (12)

A



B

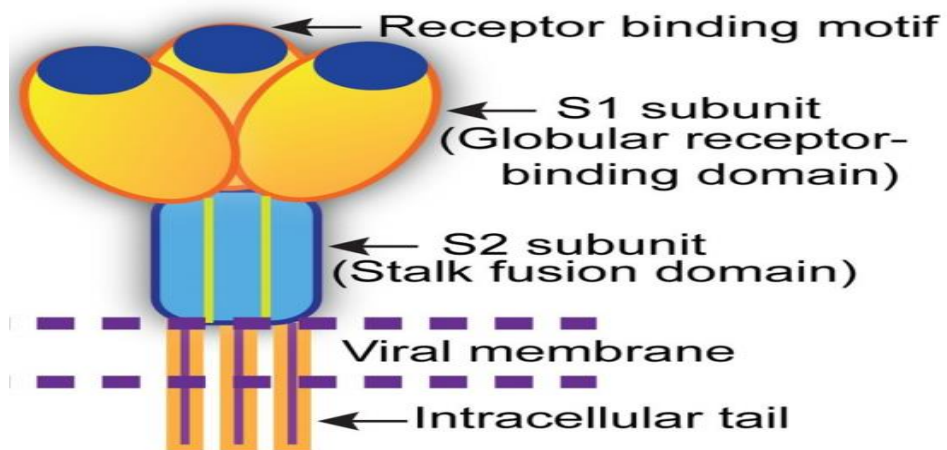


Figure 7 : Structure du SARS-CoV-2 et de La Spike protéine (13,14) (A)
La protéine membranaire (M) et la protéine d'enveloppe (E) forment l'enveloppe virale. (B)
La caricature représente les principales caractéristiques et la structure trimérique de la protéine S du SARS-CoV-2.

1.3- Génome viral : (9,15)

Le SARS-CoV-2 possède un ARN non segmenté, simple brin (ss) de polarité positive d'une taille de 26,0 kb à 32,0 kb, faisant de lui le deuxième plus grand génome de tous les autres virus à ARN.

Il se compose de 2 UTRs ou Untranslated Regions (régions non traduites) aux extrémités 5' et 3' lui permettant d'agir en tant qu'un ARNm fonctionnel, et de 14 cadres de lecture ouverts (ORFs ou Open Reading Frames) codant les différentes protéines.

La région génomique située à proximité immédiate de l'extrémité 5' possède deux domaines distincts, la séquence leader et la région non traduite (UTR), capables de former une multitude de structures en boucle à tige, indispensables à la réplication et à la transcription du génome viral.

L'extrémité 5' qui occupent les deux tiers du génome viral (20kb) contient les gènes orf1ab et orf1a qui codent respectivement pour les polyprotéines de la réplicase pp1ab et pp1a (7096 a.a.). Ils sont collectivement constitués de 15 protéines non structurales (nsps), dont les nsp1 à nsp10 codées par pp1a et les nsp12 à nsp16 codées par pp1ab. (Tableau 2) Ces protéines forment le complexe réplication/transcription (RTC).

La région restante de 10 kb précédant l'extrémité 3' code pour quatre protéines structurales : Les protéines de surface (S ; 1273 a.a), d'enveloppe (E ; 75 a.a), de membrane (M ; 222 a.a) et de nucléocapside (N ; 419 a.a) et neuf protéines accessoires, codées par les gènes ORF3a, ORF3d, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF14 et ORF10. Ces protéines jouent non seulement un rôle important dans la réplication du virus, mais aussi dans l'échappement immunitaire de l'hôte.

Les séquences de régulation transcriptionnelle (TRSs) précèdent chaque gène structurel et accessoire, qui sont indispensables à leur expression fonctionnelle.

La composante structurale de la 3'-UTR est nécessaire à la réplication de l'ARN viral.

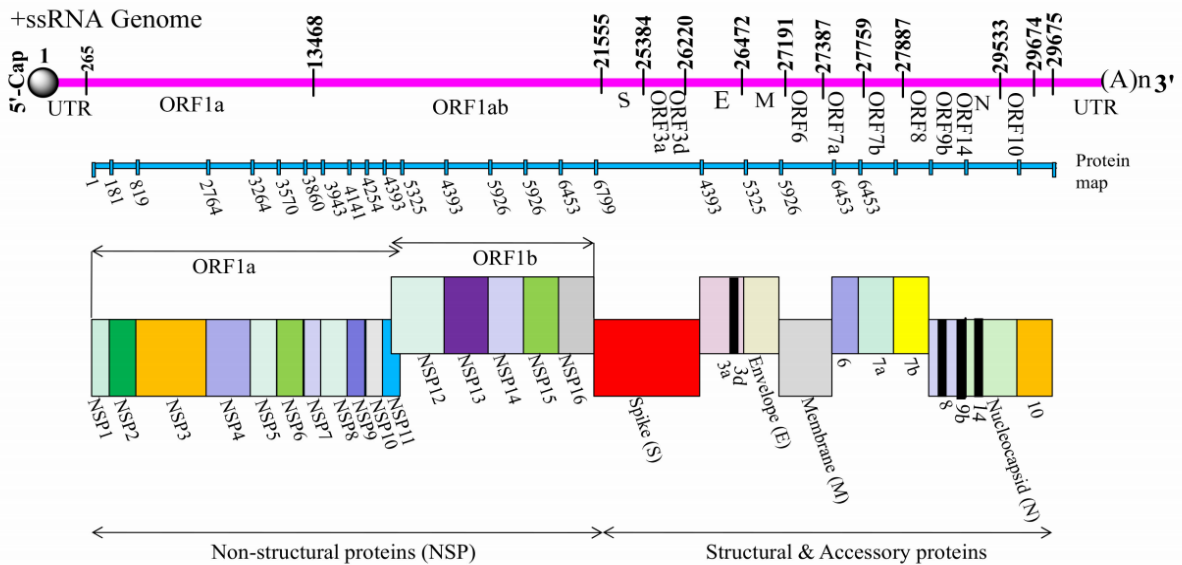


Figure 8 : Disposition génomique du SARS-CoV-2. (9)

L'organisation génomique du SARS-CoV-2 montre une disposition séquentielle de divers gènes non structuraux, structuraux et accessoires comme suit : 5'-cap-leader-UTR-replicase-S (Spike)-E (Enveloppe)-M (Membrane)-N (Nucléocapside)-3'UTR-poly (A) queue avec des gènes accessoires tels que 3a, 3d, 6, 7a,7b, 8, 9b, 14 et 10 intercalés parmi les gènes structuraux précédant l'extrémité 3' du génome ARN viral.

Tableau II : Brève description de diverses protéines non structurales du SARS-CoV-2. (9)

Name	Protein (Full Name)	Length (aa)	Range	Role	Accession No.
NSP1	N-terminal product of the viral replicase	180	1–180	Leader protein which acts as host translation inhibitor and also degrades host mRNAs [30]	YP_009725297
NSP2	N-terminal product	638	181–818	Binds to prohibitin 1 and prohibitin 2 (PHB1 and PHB2) [31]	YP_009725298
NSP3	Papain-like proteinase	1945	819–2763	Responsible for release of NSP1, NSP2, and NSP3 from the N-terminal region of pp1a and 1ab [32]	YP_009725299
NSP4	Membrane-spanning protein containing transmembrane domain 2	500	2764–3263	Viral replication-transcription complex and it helps modify ER Membranes [33]	YP_009725300
NSP5	Proteinase and main proteinase	306	3264–3569	Cleaves at multiple distinct sites to yield mature and intermediate nonstructural proteins	YP_009725301
NSP6	Putative transmembrane domain	290	3570–3859	Induces formation of ER-derived autophagosomes As well as induces double-membrane vesicles [34]	YP_009725302
NSP7	RNA-dependent RNA polymerase	83	3860–3942	Forms complex with NSP8 and NSP12 to yield the RNA polymerase activity of NSP8 [35]	YP_009725303
NSP8	Multimeric RNA polymerase; replicase single-stranded	198	3943–4140	Makes heterodimer with NSP8 and 12 [36]	YP_009725304
NSP9	RNA-binding viral protein	198	4141–4253	May bind to helicase	YP_009725305
NSP10	Growth-factor-like protein possessing two zinc binding motifs	139	4254–4392	Yet to be deciphered	YP_009725306
NSP11	Consists of 13 amino acids (sadaqsflngfav) and identical to the first segment of Nsp12	13	4393–4405	Unknown	YP_009725312
NSP12	RNA-dependent RNA polymerase	932	4393–5324	Replication and methylation [37]	YP_009725307
NSP13	RNA-dependent RNA polymerase (Pol/RdRp) Proofreading	932	5325–5925	A helicase core domain that binds ATP. Zinc-binding domain is involved in replication and transcription [38]	YP_009725307
NSP14	Exoribonuclease domain (ExoN/nsp14)	527	5926–6452	Exoribonuclease activity acting in a 3'-5' direction and N ⁷ -guanine methyltransferase activity	YP_009725309
NSP15	EndoRNase; nsp15-A1 and nsp15B-NendoU	346	6453–6798	Mn(2+) -dependent endoribonuclease activity	YP_009725310.1
NSP16	2'-O-ribose methyltransferase	298	6799–7096	Methyltransferase that mediates mRNA cap 2'-O-ribose methylation to the 5'-cap structure of viral mRNAs [39]	YP_009725311

1.4-Propriétés physico-chimiques du virus :

Les recherches sur le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV ont permis une meilleure connaissance sur les propriétés physiques et chimiques du SARS-CoV-2.

Le virus est sensible aux ultraviolets et à la chaleur. Une exposition à 56°C (1200µJ/cm²) pendant 30 minutes et à des solvants lipidiques tels que l'éther, l'éthanol à 75 %, à l'hypochlorite de sodium à 0,1 %, aux composés organochlorés à 0,1 %, aux iodophores à 10 %, à l'acide peroxyacétique, le chloroforme et au glutaraldéhyde à 2 % peuvent efficacement inactiver le virus.

Par contre, le virus est résistant aux composés d'ammonium quaternaire à 0,04 % et aux dérivés phénoliques ainsi que la chlorhexidine qui s'est révélée inefficace.

Le virus peut survivre jusqu'à 6 jours en milieu aqueux et jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches. (16,17)

Une étude à l'aide d'un modèle de régression bayésien évaluant la stabilité du SARS-CoV-2 dans les aérosols et sur diverses surfaces (carton, acier inoxydable, plastique et cuivre) ainsi que le taux de décomposition montre que :

-Le SARS-CoV-2 reste viable dans les aérosols pendant toute la durée de l'expérience (3 heures), avec une réduction du titre infectieux de 103,5 à 102,7 TCID₅₀(median tissue culture infectious dose : définie comme la dilution d'un virus nécessaire pour infecter 50 % d'une culture cellulaire donnée.) par litre d'air.

-Le SARS-CoV-2 est moins stable sur le cuivre (4h) et le carton (jusqu'à 24h) que sur le plastique et l'acier inoxydable où il peut être identifié jusqu'à 72h avec un demi-vie médiane estimée d'environ 6.8 heures et de 5.6 heures, respectivement. Outre, le risque infectieux a été considérablement réduit après 48h sur l'acier inoxydable et après 72h sur la plastique.

Ceci explique que la transmission du SARS-CoV-2 par les aérosols et les fomites est plausible, puisque le virus peut rester viable et infectieux dans les aérosols pendant des heures et sur les surfaces pendant plusieurs jours. (18)

1.5-Entrée et cycle de réplication du virus :

Le cycle viral du SARS-CoV-2 comprend l'invasion cellulaire du virus, l'expression des gènes viraux, la formation des virions et leur sortie. (9)

Il peut être décortiqué en 5 étapes :

- Entrée du virus :
- Attachement à la membrane de la cellule hôte
- Pénétration virale par fusion ou endocytose et désenrobage
- Formation du complexe de réplication-transcription (RTC)
- Synthèse de l'ARN viral
- Assemblage moléculaire et libération des virions

1.5.1- Entrée du virus :

Les étapes d'entrée des particules virales sont médiées par la glycoprotéine S. (9,19)

Avant d'entamer cette partie il faut savoir que le système de la protéine S est homotrimétrique, composée de 3 polypeptides monomères. Chaque polypeptide monomère contient des sous unités S1 et S2 avec de multiples domaines et motif fonctionnels de l'extrémité N à l'extrémité C, comme suit :

- Le domaine N-terminal (NTD),

- Le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor-binding motif) contenant le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain), domaine responsable de la reconnaissance et la liaison au récepteur.

—————> Sous-unité 1 (S1)

- Le site de clivage de la furine (S1/S2, qui est susceptible d'être clivé par la protéase TMPRSS2),
- Le peptide de fusion (FP), l'hélice centrale (CH), le domaine de connexion (CD), le domaine de répétition des heptades (HR1/2) : ces domaines assurent la fusion membranaire.

—————> Sous-unité 2 (S2)

- La queue cytoplasmique (CT)
- Le domaine transmembranaire (TM)

La protéine S de certains coronavirus est clivée en sous-unités S1 et S2 pendant leur biosynthèse dans les cellules infectées, tandis que la protéine S d'autres coronavirus n'est clivée que lorsqu'ils atteignent la cellule cible suivante. Le SARS-CoV-2 appartient à la première catégorie : sa protéine est clivée par des proprotéines convertases telles que la furine dans les cellules productrices du virus. (20)

A- Attachement à la membrane de la cellule hôte : (9)

Le SARS-CoV-2, par l'intermédiaire de son domaine de liaison au récepteur (RBD) de la sous-unité S1 de la glycoprotéine S, se lie au récepteur de la cellule hôte, l'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2),

carboxypeptidase de liaison au zinc, qui est normalement impliqué dans la fonction cardiaque et la régulation de la pression artérielle. Après cette liaison, la spike protéine subit deux clivages par des protéases telles que la protéase sérine transmembranaire 2 (TMPRSS2), la cathepsine L et/ou d'autres protéases : un premier au niveau de la jonction S1/S2 pour l'amorçage et un second pour l'activation au niveau du site S'2, une position adjacente à un peptide de fusion dans la sous-unité S2.

D'une façon intéressante, une étude récente basée sur la simulation moléculaire a proposé que la protéine S du SARS-CoV-2 puisse également se lier aux récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR), ce qui indique son potentiel de liaison diversifié et pourrait être l'une des raisons sous-jacentes de la pathogenèse multi-organes.

On verra par la suite comment le clivage ultérieur du site S'2 déclenche vraisemblablement la fusion membranaire par des changements conformationnels irréversibles et facilite ainsi l'accès au cytosol de la cellule hôte.

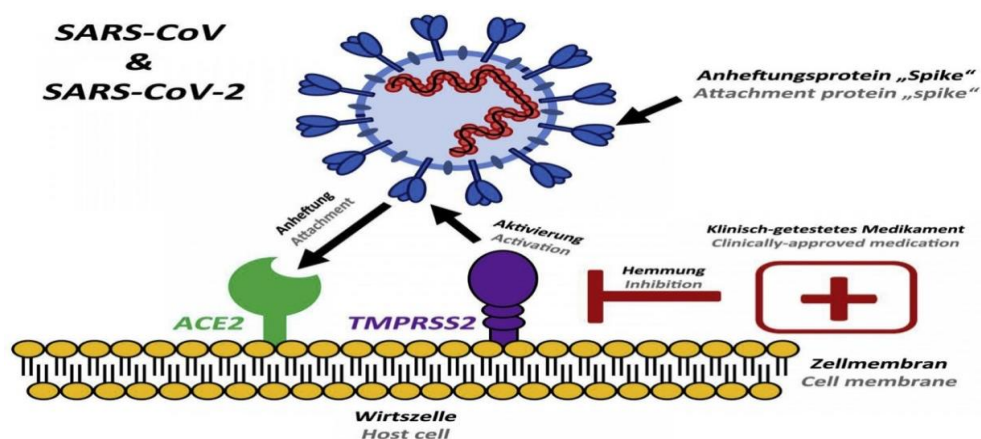


Figure 9 : Schéma de la phase d'attachement du virus sur la membrane de l'hôte (11)

La protéine S du SARS-Cov-2 et du SARS-CoV utilisent le même facteur d'attachement cellulaire (ACE2) et la protéase cellulaire TMPRSS2 pour leur activation.

B- Pénétration virale par fusion ou endocytose et désenrobage :

L'engagement de l'ACE2 par le virus expose le site S2'. Le clivage du site S2' - par la TMPRSS2 à la surface de la cellule ou par la cathepsine L dans le compartiment endosomal après endocytose médiée par l'ACE2 (figure 11) libère le peptide de fusion, initiant la formation du pore de fusion. (19)

Ensuite, le désenrobage de la nucléocapside virale (N) est amorcé par les protéasomes qui peuvent généralement hydrolyser les protéines endogènes, mais qui sont également capables de dégrader des protéines exogènes telles que la protéine de nucléocapside du SARS. (21)

De plus, il a été démontré que d'autres facteurs comme la protéine contenant de la valosine (VCP) -avec un rôle de libération du virus de l'endosome- jouent également un rôle dans ce processus d'infection. (15)

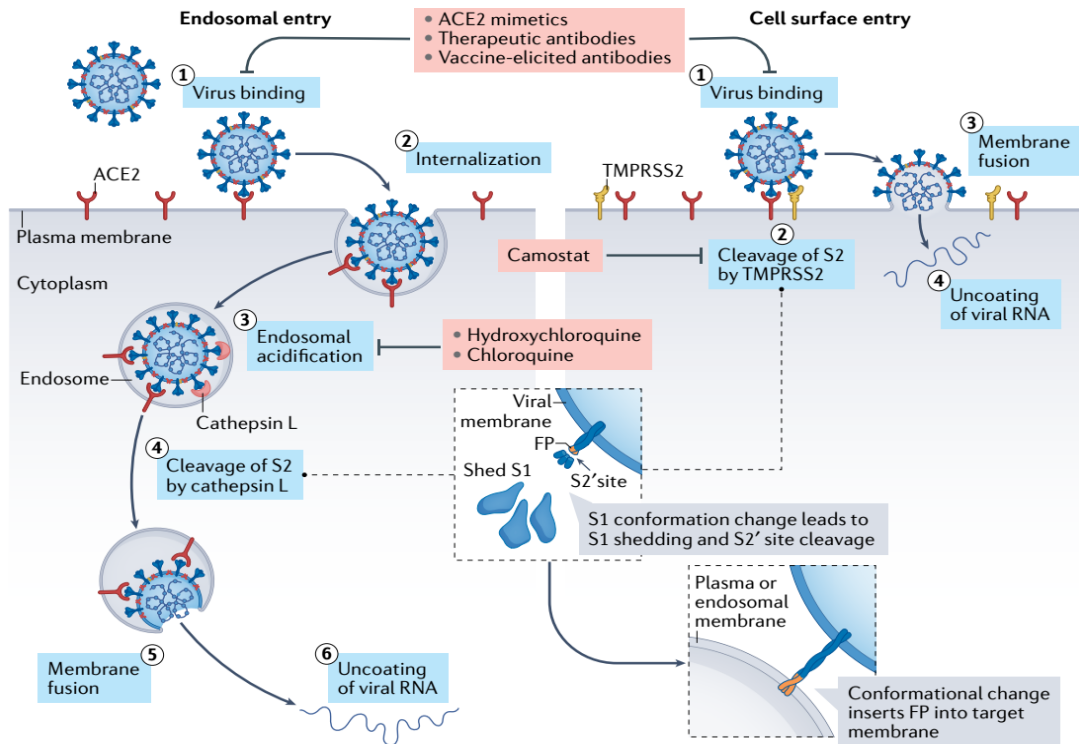


Figure 10 : Deux voies d'entrée distinctes pour le SARS-CoV-2. (19)

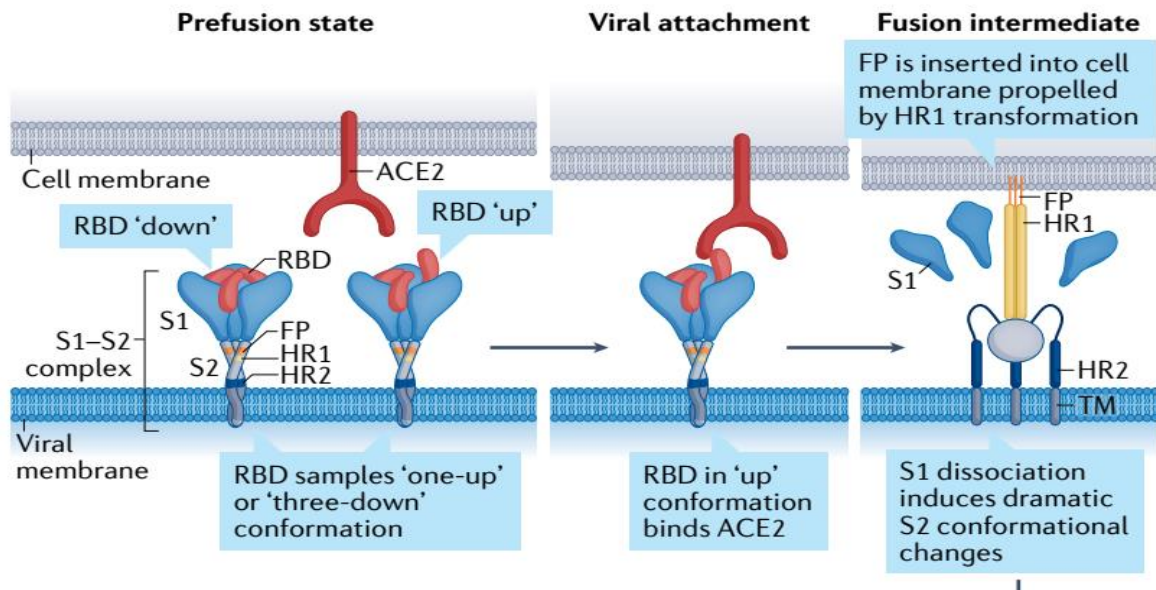


Figure 11 : Un modèle de fusion membranaire induite par la protéine S du SARS-CoV-2. (19) FP, peptide de fusion ; HR1, heptad repeat 1 ; HR2, heptad repeat 2 ; TM, segment transmembranaire.

1.5.2- Formation du complexe de réplication-transcription (RTC) :

Immédiatement après la libération de la nucléocapside virale, l'ARNss+ sert d'ARNm fonctionnel. Les ORF 1a et l'ORF1ab codent respectivement pour la polyprotéine pp1a (440-500 kDa) et pp1ab (740-810 kDa). Ces deux polyprotéines subissent un clivage protéolytique qui donne 16 protéines non structurales, qui forment ensemble le RTC pour la synthèse de l'ARN viral. Ce RTC fonctionnel entraîne la formation d'un ensemble imbriqué d'ARNm sous génomique (sgRNA) par transcription discontinue. (9)

1.5.3-Synthèse de l'ARN viral :

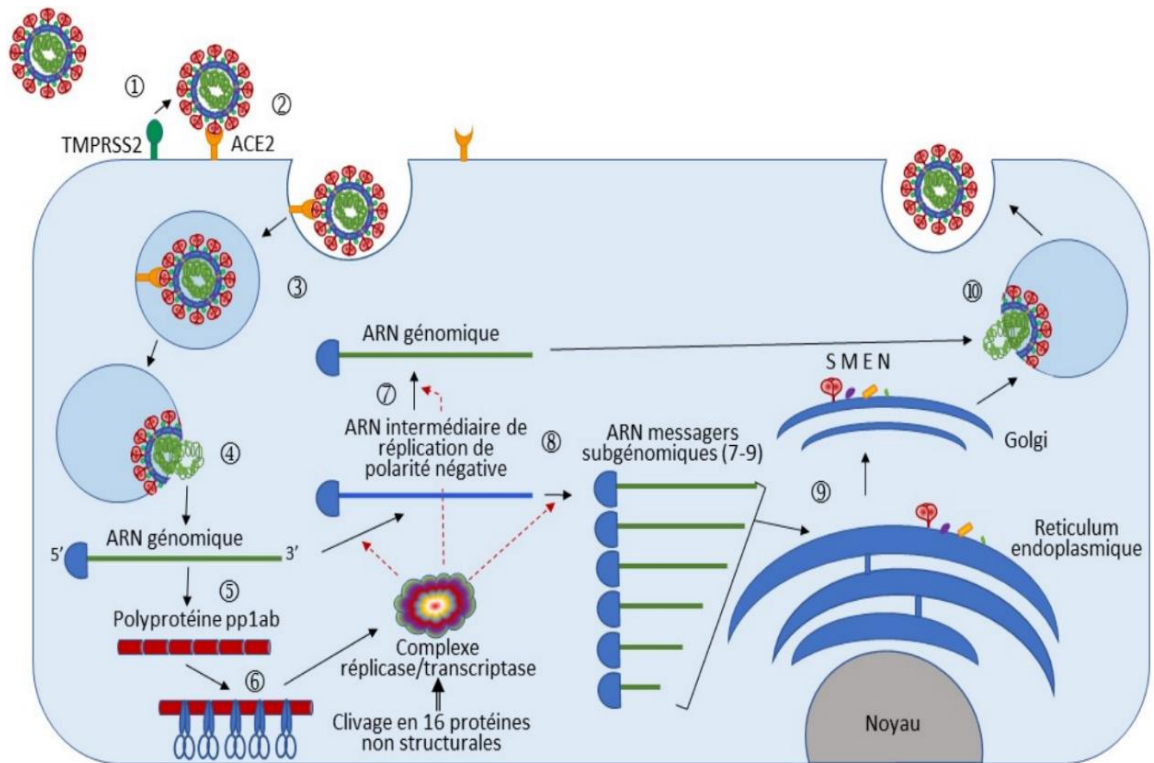
La formation du RTC conduit à la synthèse de multiples copies de l'ARN viral. Ces ARNss - (ARN simple brin négatif) servent de matrice intermédiaire. Durant ce temps, la polymérase change de matrice au niveau de motifs courts, les séquences régulées par la transcription (TRS), au cours de la synthèse de l'ARNss négatif, produisant ainsi un ensemble multiple 5'-niché d'ARNsg de sens négatif qui, à son tour, est utilisé comme matrice pour former un ensemble 3'-niché d'ARNsg de sens positif. Finalement, ils s'associent au ribosome de l'hôte, synthétisant diverses protéines structurales et accessoires qui construisent une structure virale multiple.

1.5.4- Assemblage moléculaire et libération des virions : (9,22)

Les ribosomes liés au réticulum endoplasmique permettent la synthèse de la majorité des protéines structurales et accessoires associées à la membrane, telles que S, M et E. Alors que d'autres protéines virales, dont la protéine N, sont traduites par des ribosomes cytosoliques libres des cellules hôtes.

Ces protéines structurales subissent également des modifications post-traductionnelles qui modulent leurs fonctions au niveau du réticulum endoplasmique et des vésicules du réseau trans-golgi.

L'assemblage du virion se déroule dans le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi (ERGIC), où la protéine M mature orchestre la morphogénèse du virion par interaction hétérotypique avec d'autres protéines structurales, telles que M-S et M-E, facilitant ainsi l'incorporation moléculaire. De plus, les interactions M-N médient la condensation de la nucléocapside avec l'enveloppe en même temps que la protéine E qui joue un rôle important dans l'assemblage du virus. Après cet assemblage moléculaire, vient le rôle de la protéine accessoire ORF3a qui est impliquée dans le transport des virions dans des vésicules à parois lisses ainsi que leur acheminement vers la membrane plasmique et sortie par exocytose. Elle est également impliquée dans la pathogénèse et l'apoptose.



A. Gautheret-Dejean 2020

Figure 12 : Schéma du cycle de réplication intracellulaire du SARS-CoV-2(23)

Légende

- | | |
|--|--|
| <p>① Activation de la protéine S par clivage par la protéase sérique 2 transmembranaire TMPRSS2 cellulaire en sous-unités S1 et S2.</p> <p>② Fixation de S1 sur le récepteur ACE2 via la région RBD (receptor binding domain). S2 facilite la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale.</p> <p>③ Entrée du virion par endocytose.</p> <p>④ Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose. Décapsidation et libération de l'ARN génomique.</p> <p>⑤ Traduction des ORF1a et 1b en polyprotéine pp1ab.</p> | <p>⑥ Clivage de la pp1ab en 16 protéines non structurales NSP1 à NSP16 par une protéase virale et formation du complexe réplicase / transcriptase.</p> <p>⑦ Réplication de l'ARN génomique viral de polarité positive grâce à l'ARN polymérase ARN dépendante avec passage par un ARN intermédiaire de réplication de polarité négative.</p> <p>⑧ Synthèse des ARN subgénomiques messagers à partir de l'ARN intermédiaire de réplication.</p> <p>⑨ Traduction des ARN subgénomiques messagers en protéines de structure.</p> <p>⑩ Maturation et assemblage des nouveaux virions à partir des génomes et des protéines néoformées dans le reticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Sortie des nouveaux virions de la cellule par exocytose.</p> |
|--|--|

1.6- Les variants du SARS-CoV-2 :

1.6.1- Terminologie :

Mutation : Erreur introduite lors de la réplication virale. Elle peut avoir un effet favorable (Diminution de la transmissibilité du virus), défavorable (Augmentation de sa virulence) ou nul (sans caractéristiques différentes du virus d'origine). (24)

•**Substitution** : un nucléotide est remplacé par un autre. Dans le cas d'une substitution synonyme, cela ne modifie pas la séquence d'acides aminés de la protéine virale, tandis que dans le cas d'une substitution non synonyme, la substitution change un codon, ce qui peut affecter la fonction de la protéine.

•**Délétion** : un ou plusieurs nucléotides sont omis de la séquence génétique au cours de la réplication. Ceci conduit soit à la suppression d'un codon entier (un codon est une succession de trois nucléotides codant pour un seul acide aminé), soit au déplacement de cadre entraînant la modification de tous les codons suivants.

•**Insertion** : un ou plusieurs nucléotides supplémentaires sont ajoutés dans la séquence génétique.

Souche : Génome viral à propriétés distinctes provoquant une réponse immunitaire spécifique.

Lignée ou Clade : Ensemble des descendants d'une branche d'un arbre phylogénétique (arbre généalogique). Au sein d'une lignée, des mutations supplémentaires inversant certains changements ou en accumulant de nouveaux, peuvent exister (24). Le SARS-CoV-2 a de nombreuses lignées ; toutes provoquent le COVID-19. (25)

Variant : Un variant est un génome viral (code génétique) qui peut contenir une ou plusieurs mutations. Dans certains cas, un groupe de variants présentant des modifications génétiques similaires (clade ou un groupe de lignées) peut être désigné par les organismes de santé publique comme un variant sous surveillance (VBM ; Variant Being Monitored)), un variant préoccupant (VOC ; Variant Of Concern) ou un variant d'intérêt (VOI ; Variant Of Interest) en raison d'attributs et de caractéristiques partagés qui peuvent nécessiter une action de santé publique.

Recombinant : Processus dans lequel les génomes de deux variantes du SRAS-CoV-2 (qui ont infecté une personne en même temps) se combinent pendant le processus de réplication virale pour former une nouvelle variante qui est différente des deux lignées parentales.

1.6.2-Nomenclature des variants du SARS-CoV-2 :

Pour le moment, la nomenclature des variants du SARS-CoV-2 se fait par 5 différents organismes, qui sont :

A- OMS :

L'OMS a opté pour l'utilisation de l'alphabet grec (Alpha, Bêta, Gamma, Delta, Epsilon, Eta etc.), selon leur ordre d'apparition, afin de désigner les variantes de sars-cov-2 de manière à les rendre plus accessibles à un public non scientifique.

Pour désigner la séquence du génome du SARS-CoV-2 retrouvée dans les premiers cas (décembre 2019), le terme « virus indicateur » sera utilisé. (26)

B- Nextstrain :

Nomenclature basée sur les clades (avec clade comme un variant). (27)

Les clades majeurs sont nommés par l'année d'émergence estimée suivie d'une lettre telle que 19A,19B,20C etc.

La réinitialisation annuelle des lettres permettra une progression moins longue dans l'alphabet, tandis que le préfixe de l'année fournit un contexte immédiat sur l'origine du clade qui deviendra de plus en plus important à l'avenir. Ces clades sont conçus comme des regroupements génétiques majeurs et ne sont pas destinés à résoudre complètement la diversité génétique.

Au sein de ces clades majeurs, nous surveillerons les "clades émergents" potentiels, que nous étiquetterons par leur clade parent et la ou les mutations nucléotidiques qui les définissent (ex : 19A/28688C).

Lorsqu'un sous-clade atteint des critères (souples) de fréquence, de propagation et de distinction génétique, il sera renommé en clade majeur (hypothétiquement 19A/28688C à 20D). Par exemple, nous pouvons utiliser 19A/28688C,8653T pour désigner un sous-clade plus étroit.

C- GISAID :

Ou Global Initiative on Sharing Avian (All) Influenza DATA utilise un système de nomenclature pour les principaux clades développé par Sebastian Maurer-Stroh et al. Ce système est basé sur les mutations de marqueurs au sein de 8 groupements phylogénétiques de haut niveau, depuis la scission précoce de S et L, jusqu'à l'évolution ultérieure de L en V et G, puis de G en GH, GR et GV, et plus récemment de GR en GRY. (28)

Une étude de Tang et al a permis de classer deux types courants de COVID, selon une analyse génétique de la population de 103 génomes du SARS-CoV-2 ; La S, la souche la plus ancienne et la moins agressive, était responsable d'environ 30 % des infections, tandis que Les souches de type L, dérivées du type S, sont évolutivement plus agressives et contagieuses. (29)

Exemple : GRY représente le variant Alpha selon la classification de l'OMS.

D- Pango :

Pango ou Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages , GISAID et Nextstrain ont mis en place des systèmes de dénomination et de suivi des lignées de SRAS-CoV-2. Ces systèmes sont conçus pour procurer aux scientifiques un langage commun dans lequel ils peuvent discuter et étudier la dynamique évolutive du SRAS-CoV-2. (30)

Les noms de lignées de Pango comprennent un préfixe alphabétique et un suffixe numérique. (31)

❖ Le préfixe alphabétique :

- Contient uniquement des caractères latins qui ne sont pas sensibles à la casse.
- Les lettres I, O et X ne sont pas utilisées dans le préfixe des noms des lignées standard, contrairement aux préfixes des lignées recombinantes qui sont XA, XB, XC..., XAA, XAB, ...XBA, etc. Les noms des lignées recombinantes ne contiennent pas d'informations sur leurs lignées parentales putatives.

❖ **Le suffixe numérique :**

- Chaque point du suffixe numérique signifie "descendant de" et est appliqué lorsqu'un ancêtre peut être clairement identifié. Ainsi, la lignée B.1.1.7 est le septième descendant nommé de la lignée B.1.1 et C.1 est le premier descendant nommé de la lignée C.
- Peut contenir un maximum de 3 niveaux hiérarchiques, appelés suffixes : primaire, secondaire et tertiaire.
- Afin d'éviter quatre niveaux de suffixe ou plus, un nouveau suffixe de lignée est introduit, qui agit comme un alias. Par exemple, « C » est un alias de B.1.1.1, donc le descendant de B.1.1.1 est appelé C.1 (plutôt que B.1.1.1.1). Par conséquent, le nom C, en lui-même, n'est jamais appliqué directement à une séquence.

Exemple : La lignée B.1.1.7, selon le système de nomenclature Pango, connue sous le nom de 20I par Nextstrain11 et GRY par GISAID. Elle a été détectée pour la première fois au Royaume-Uni. (30)

E- UKHSA :

UK Health Security Agency, avec l'Office for Health Improvement and Disparities ont remplacé la Public Health England. (32)

La désignation se fait comme suit : Variant- année et mois de découverte - numéro d'ordre. (33)

Exemple : VUI-22JAN-01 représente la sous-lignée de la variante Omicron connue sous le nom de BA.2.

1.6.3-Classification des variants du SARS-CoV-2 (Classification de l'OMS) :

Les virus à ARN simple brin présentent un taux de mutation biologique plus élevé en raison de l'absence d'activité de relecture (proofreading activity) des ARN polymérases virales ; toutefois, contrairement à d'autres virus à ARN enclins à la mutation, à l'exception de la famille des *Arenaviridae*, les CoVs ont des capacités de relecture limitées, la protéine nsp14 permettant d'augmenter la taille du génome des membres de la famille CoV. (6)

Une surveillance rigoureuse a permis d'identifier ces mutations au niveau de la spike protéine créant ainsi de multiples variants. Il est donc crucial de comprendre comment ces mutations affectent la transmissibilité et la virulence du virus. (34)

L'OMS classe les différents variants en 3 sous-groupes (35) :

A- VOC ou Variants Of Concern :

Variants préoccupants suite à leur transmissibilité et virulence élevée en plus de l'efficacité diminuée des mesures sociales et de santé publique ou des diagnostics, vaccins et traitements disponibles.

Selon la récente mise à jour, le variant préoccupant circulant actuellement est l'Omicron avec tous ces lignées descendantes (connu sous le nom de B.1.1.529 par PANGO et GR/484A selon GISAID). Il a été désigné officiellement en tant que VOC le 26 novembre 2021 après son apparition sur plusieurs pays le même mois.

Les VOC circulant précédemment sont représentés dans le tableau III ci-dessous.

Tableau III : Les principales caractérisations des variants du SARS-CoV-2 avec la protéine Spike mutée. (36)

3.1.1	B.1.351	P.1	B.1.617.2
<p>• Alpha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primitive determination: September 2020 • First Origin: United Kingdom • S protein mutations: <ul style="list-style-type: none"> • 7 mutations: N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H, 2 deletions: H69-V70del, Y144del • Possibility problems: <ul style="list-style-type: none"> - Transmission: Increased - Infection severity: Increased - Neutralization efficacy of sera from vaccinees: Modest reduction 	<p>• Beta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primitive determination: October 2020 • First Origin: South Africa • S protein mutations: <ul style="list-style-type: none"> • 9 mutations: L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V • 1 deletion: LAL 242-244 del • Possibility problems: <ul style="list-style-type: none"> - Transmission: Increased - Reinfection rates: Increased - Neutralization efficacy of sera from vaccinees: Significant reduction 	<p>• Gamma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primitive determination: January 2021 • First Origin: Brazil/ Japan • S protein mutations: <ul style="list-style-type: none"> • 12 mutations: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F • Possibility problems: <ul style="list-style-type: none"> - Transmission: Increased - Reinfection rates: Increased - Neutralization efficacy of sera from vaccinees: Significant reduction 	<p>• Delta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primitive determination: October 2020 • First Origin: India • S protein mutations: <ul style="list-style-type: none"> • Mahor mutations: E484Q, L452R • 17 mutations: T19R, (V70F*), T95I, G142D, E156-, F157-, R158G, (A222V*), (W258L*), (K417N*), L452R, T478K, D614G, P681R, D950N, E484Q, L452R • Possibility problems: <ul style="list-style-type: none"> - Transmission: Increased - Reinfection rates: Increased - Neutralization efficacy of sera from vaccinees: Significant reduction

Le variant Omicron (B.1.1.529.1 ou BA.1) a été signalé pour la première fois à l'OMS par l'Afrique du Sud le 24 novembre 2021. (37) Selon les dernières informations, ce variant possède plus de 30 mutations au niveau de la protéine S. (38,39) Des altérations substantielles du domaine de liaison au récepteur (RBD) et du domaine N-terminal (NTD) de la protéine S sont préoccupantes, car elles ont été associées à une transmissibilité et une résistance accrues aux anticorps neutralisants (nAbs). (40)

Des analyses informatiques et de séquençage récentes ont séparé la variante Omicron (B.1.1.529.1 ou BA.1) en plusieurs sous-lignées, BA.1.1 (B.1.1.529.1.1), BA.2 (B.1.1.529.2) et BA.3 (B.1.1.529.3), BA.4 (B.1.1.529.4) et BA.5 (B.1.1.529.5) qui sont les cinq premières branches descendant d'un ancêtre original d'Omicron (figure 13).(41) La sous-variante omicron de COVID-19, BA.5, est devenue l'une des souches dominantes du virus à l'automne 2022

aux États-Unis. À ce moment-là (janvier 2023), c'était la souche la plus facilement propagée à ce jour et elle est capable d'échapper à l'immunité contre COVID infection et vaccination.(42)Plusieurs études récentes ont suggéré que le variant Omicron est nettement plus transmissible par nature, mais la gravité de la maladie causée par ceci est égale à celle de la variante Delta. En plus, plusieurs experts ont émis l'hypothèse que la transmissibilité accrue de la variante Omicron n'est pas causée par la décharge d'un grand nombre de particules virales par des individus malades. Au contraire, sa capacité à esquiver l'immunité induite par une infection ou une immunisation antérieure est la meilleure explication de sa prolifération incroyablement rapide.(43)

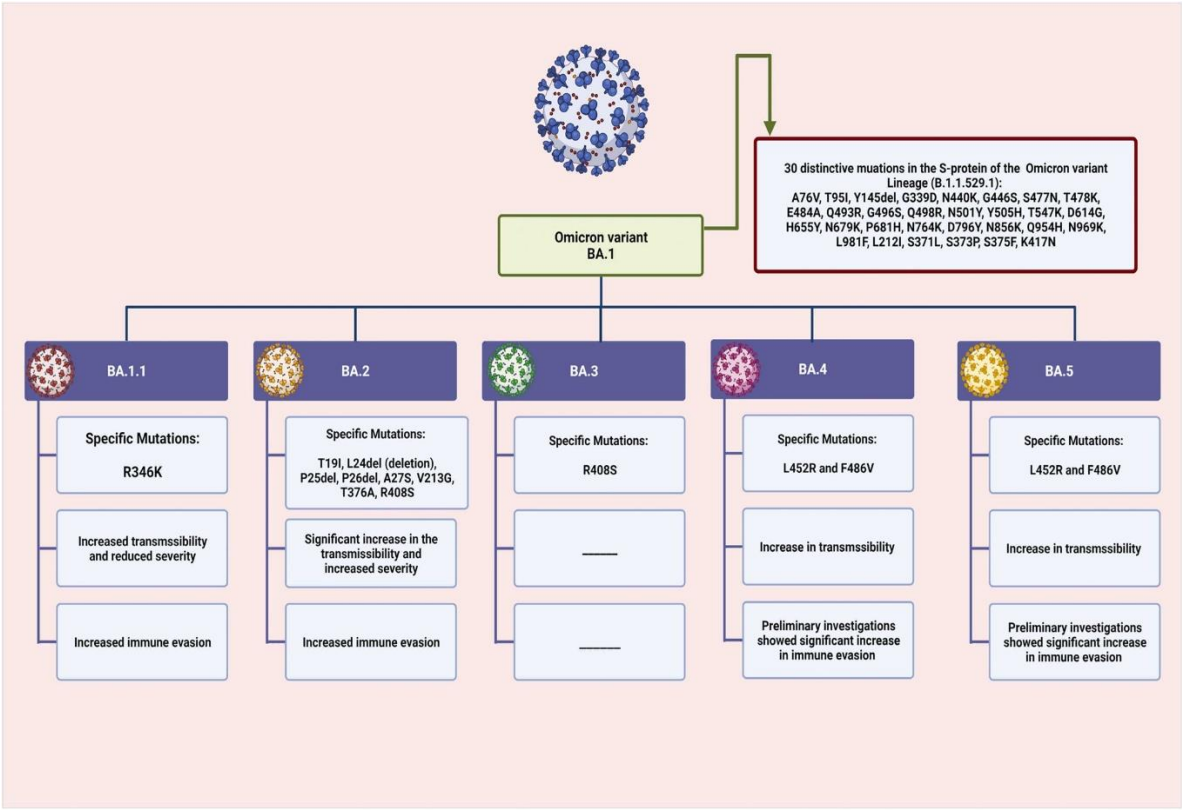


Figure 13 : Les principales différences entre les sous-lignées de la variante Omicron.(41)

Il a été démontré que le variant omicron présente un plus grand risque de réinfection chez les personnes déjà infectées par le covid-19 ce qui peut être expliqué par les mutations H655Y et N679K autour du site de clivage de la furine favorisant ainsi le clivage de la protéine S.

B- VOI ou Variants Of Interest :

Variants à suivre avec des modifications génétiques affectant les caractéristiques du virus : Transmissibilité, gravité de la maladie, échappement immunitaire, échappement diagnostique ou thérapeutique. Ils sont également à l'origine d'une transmission communautaire significative ou de multiples clusters COVID-19.

Il n'y a pas de VOI actuellement en circulation.

C- VUM ou Variants Under Monitoring :

Variants sous surveillance avec des modifications génétiques suspectées d'affecter les caractéristiques du virus pouvant présenter un futur risque sans que les preuves de conséquences phénotypiques ou épidémiologiques soient claires. Pour ce une surveillance accrue et une évaluation répétée sont nécessaires.

Il n'y a actuellement aucun variant sous surveillance.

2- Réservoir :

Les chiroptères sont des hôtes naturels importants des *Alphacoronavirus* et des *Betacoronavirus*. Une comparaison de la séquence génomique du SARS-CoV-2 avec un coronavirus de chauve-souris détecté chez *Rhinolophus affinis* de la province du Yunnan, en Chine, nommé "RaTG13" montre une similarité de 96.2%.

L'analyse phylogénétique ainsi que la comparaison du virus SARS-CoV-2 avec le gène S du SARS-CoV, du bat-CoV (As6526), du mink-CoV et du pangolin-CoV qui a révélé une similitude de 71,41 %, 68,17 %, 30,89 % et 90 %, respectivement, confirme que le SARS-CoV-2 est étroitement lié à RaTG13.

Selon Li et al, le sars-CoV-2 ne provient pas directement des pangolins puisque le coronavirus porté par le pangolin n'avait pas le motif RRAR (un motif de résidus basiques du site de clivage de la furine). (5,44)

Les études de Zhang et el, Souhail et al ont montré des résultats similaires : Seules 5 séquences d'acides aminés sont différentes sur au niveau du RBD de la protéine de pointe du pangolin, par rapport au coronavirus de la chauve-souris, qui présente 19 acides aminés différents au niveau du même site. Ceci prédit que le pangolin est l'hôte intermédiaire. (45,46)

Une autre étude de Zhang et al suggère le rôle possible du pangolin en tant qu'hôte intermédiaire pour le transfert du SARS-CoV-2 des chauves-souris à l'homme. (47)

3- Modes de transmission :

Le SARS-CoV-2 peut se transmettre par des moyens directs (transmission par gouttelettes et transmission interhumaine) et par contact indirect (objets contaminés et contagion par voie aérienne). Par ailleurs, les équipements de protection individuelle (EPI) peuvent aussi constituer une source d'infection par voie aérienne.

3.1- Transmission interhumaine par voie aérienne :

La contamination virale d'une personne à une autre est censée se produire principalement par le biais de gouttelettes respiratoires, dont la taille varie entre 0,6 et 100 μm , lorsqu'un patient tousse, éternue, ou même parle ou chante. Les gouttelettes ne peuvent généralement pas traverser plus de 2m mais, dans des conditions optimales d'humidité et de température, elles peuvent se déplacer jusqu'à 7-8 m et rester dans l'air pendant un temps limité. (48,49)

La transmission du SARS-CoV-2 à travers des personnes asymptomatiques (ou en période d'incubation), sans aucun résultat radiologique, a également été signalée. (48)

3.2- Transmission par contact :

La COVID-19 peut aussi se manifester si une personne manipule une surface contaminée par le SARS-CoV-2 et que ses mains entrent en contact direct avec ses muqueuses : les yeux, le nez ou la bouche.

3.3- Transmission oro-fécal :

Fei et al ont examiné l'ARN viral dans les selles de 71 patients atteints d'une infection par le SARS-CoV-2 pendant leur hospitalisation. Ils ont conclu que 23,29 % patients continuaient à avoir des résultats positifs dans les selles après avoir présenté des résultats négatifs dans les échantillons respiratoires, démontrant ainsi l'infection gastro-intestinale du SARS-CoV-2 et sa possible voie de transmission oro-fécal. (50)

Une autre étude de Kang Zhang a déterminé que l'excrétion virale (shedding) à partir du système digestif (pouvant arriver jusqu'à 5 semaines (48) pourrait être plus durable que celle à partir des voies respiratoires. Ceci mène à

la suggestion d'utilisation des écouvillons rectaux pour confirmer le diagnostic du COVID-19 (51). Les résultats de l'étude de Yi et al ont également suggéré que l'écouvillonnage rectal peut être plus utile que l'écouvillonnage nasopharyngé pour juger de l'efficacité du traitement et déterminer le moment de la fin de la quarantaine (52).

3.4- Transmission verticale :

La possibilité d'une transmission verticale du COVID-19 a été considérée. Des études récentes ont montré que des anticorps de type immunoglobuline M (IgM) dirigés contre le SARS-CoV-2 étaient présents dans le sang des nouveau-nés ; on ne peut donc pas exclure la possibilité d'une transmission du materno-foetal du SARS-CoV-2. (48)

3.5- Autres voies de transmission :

L'ARN du SARS-CoV-2 a été découvert dans des échantillons de sang, pourtant le rôle de transmission par cette voie reste incertain.

Une étude des échantillons de sperme et de testicules de patients atteints du COVID-19 a suggéré que le SARS-CoV-2 ne pouvait pas être transmis par contact sexuel.

Diverses études ont montré que le SARS-CoV-2 peut infecter les animaux domestiques, y compris les chats, les chiens et les furets. (53–55) La réplication du virus est plus importante chez les chats par rapport aux chiens, avec une transmissibilité entre les chats et les furets. (55,56) Thomas et al suggèrent que la transmission du SARS-CoV-2 de l'homme à l'animal est possible (53). Aucun cas confirmé de transmission virale d'animaux domestiques à l'homme n'a été signalé.

Les visons sont sensibles à l'infection par le SARS-CoV-2 et sont élevés dans certaines régions où l'on soupçonne des cas de transmission des visons aux travailleurs agricoles humains. (57,58)

3.6- Facteurs favorisant la transmission :

Divers facteurs affectent la transmission virale entre les humains. Ces facteurs peuvent être classés en différentes catégories.

Caractéristiques de l'agent infectieux : L'existence de multiples variants du SARS-CoV-2 augmente le risque de sa propagation. Le Tableau III montre que les différents variants possèdent une mutation D614G (substitution de l'acide aspartique à glycine au niveau de la position 614). Cette mutation est responsable d'une hausse la transmissibilité du virus. Le variant delta en possédant 17 mutations dont la L452R qui lui confère une meilleure affinité au récepteur ACE2 ainsi qu'une substitution LP681R boostant sa puissance infectieuse, constitue le variant avec la plus importante propagation. (36)

Caractéristiques de cas : Tout âge, même les jeunes moins de 18 ans, est capable de transmettre le virus (59). La projection des particules infectieuses par des personnes présentant des symptômes respiratoires (toux, éternuements) augmente le risque de propagation du virus en absence de mesures de prévention (60).

L'interaction entre le contact et le cas : La distance, la durée d'exposition et l'environnement sont tous des paramètres dont le respect est nécessaire afin de minimiser le risque de transmission. Toute exposition d'une durée supérieure à 15min constitue un véritable risque selon notre ministère de santé (61). Une

distance d'au moins 2 mètres de sécurité doit être maintenue (62). Une aération et un évitement des endroits clos et mal ventilés est favorable.

Eléments de prévention : Afin de limiter la transmission du virus, le respect des gestes barrières, de l'hygiène des mains, de la désinfection du matériel et de l'environnement et la protection individuelle par port des masques de protection, des lunettes et visières etc, est primordiale.

4- Contagiosité :

Chaque agent infectieux possède un potentiel de contagiosité qui peut être évalué par un indicateur appelé taux de reproduction (R_0 ou R effectif). Ce potentiel est défini comme le nombre moyen d'infections secondaires pouvant être générées par un cas index dans une population complète susceptible d'être infectée, ce qui signifie qu'elle n'a pas été immunisée contre l'agent infectieux.

Le R_0 était estimé par l'OMS à une valeur de 2.6 (1.5-3.5) au début de l'épidémie, mais il s'est avéré quelques mois plus tard à l'aide d'une méta-analyse que cet effectif était censément supérieur avec une estimation de 3.3 (médiane de 2.8 avec un intervalle interquartile à 1-2). (63)

La contagiosité est maximale dès les 48h suivant l'apparition des symptômes et peut aller jusqu'au 5^{ème} jour après leur apparition avec une période maximale de 10 jours. (64,65)

III. PHYSIOPATHOLOGIE ET REPOSE IMMUNITAIRE :

La co-expression à la surface des cellules de l'ACE2 et du TMPRSS2 est nécessaire à l'achèvement du processus d'entrée du SARS-CoV-2.

La covid-19, maladie polymorphe suite à l'expression du récepteur ACE2 au niveau de plusieurs tissus : cœur, les reins, les testicules, les poumons, les muqueuses nasales et orales et le nasopharynx, les cellules musculaires lisses et l'endothélium des vaisseaux de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon, dans les muscles lisses.

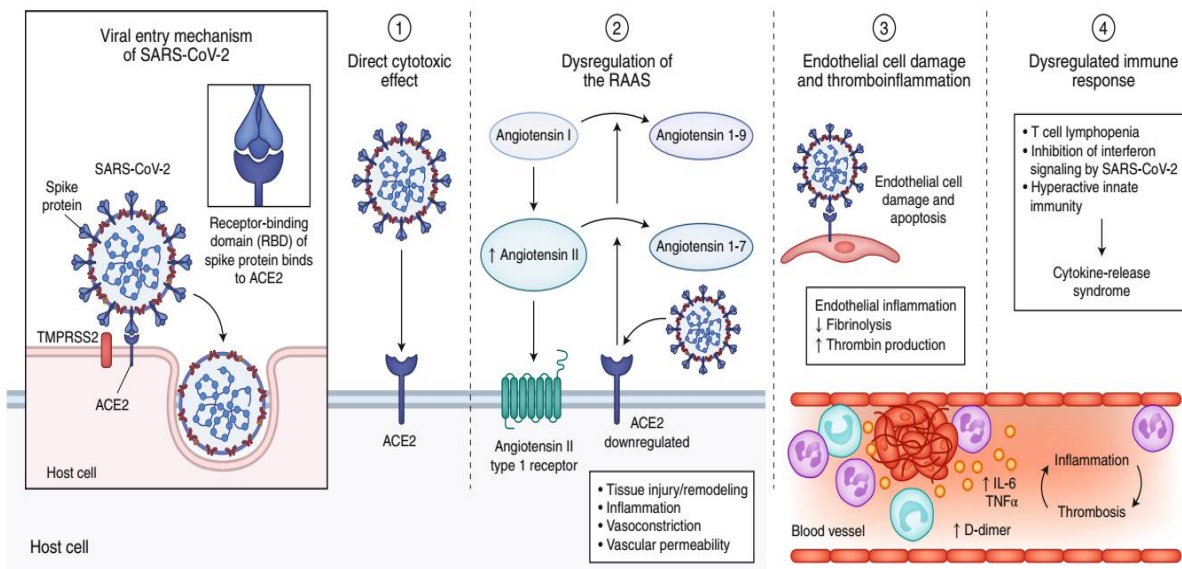


Figure 14 : Mécanismes physiopathologiques du SARS-CoV-2. (66)

La physiopathologie des lésions multi-organiques peut être expliquée par différents mécanismes :

- **La toxicité virale directe** : avec un tropisme respiratoire suite à l'immense expression du ACE2 au niveau des cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II des alvéoles pulmonaires. Il s'est avéré par la suite la possibilité de réplication virale au niveau des voies respiratoires inférieures dans des cas avancés de l'infection (pneumonie, SDRA).

- **La dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)** : L'ACE2 est responsable du contrôle du volume de liquide extracellulaire du corps humain et de la pression artérielle (67). LeSARS-CoV-2 entraîne une diminution de l'expression d'ACE2, sur les cellules infectées, altérant ainsi la contre-régulation de l'angiotensine II, (20) ce qui entraîne une baisse du clivage de l'angiotensine II en angiotensine 1-7. Celle-ci possède une activité vasodilatatrice, antiproliférative et antifibrinolytique. (66)

- **Les lésions des cellules endothéliales et thromboinflammation** : suite à des déséquilibres des voies pro et anticoagulantes. L'hypercoagulabilité et le syndrome inflammatoire associés au SARS-CoV-2 semblent fréquemment aboutir à une coagulopathie de consommation, CIVD aggravant le pronostic des patients.

- **Le dérèglement de la réponse immunitaire** : En absence d'exposition préalable à agent pathogène, le corps déclenche une réponse immunitaire immédiate via l'immunité innée qui est non spécifique. L'immunité adaptative est ensuite mise en place, impliquant les lymphocytes T (immunité cellulaire) et les lymphocytes B (immunité humorale). (68)

➤ Réponse Immunitaire innée :

Cette réponse se fait à travers les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : cellules dendritiques et macrophages. Ces dernières expriment des récepteurs de reconnaissance des agents pathogènes (PRR) pour détecter les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP), notamment les récepteurs de lectine de type C, les récepteurs de type NOD (NLR), les récepteurs de type RIG-I (RLR) et les récepteurs de type Toll (TLR). Le SARS-CoV-2, comme tous les autres virus à ARN, est reconnu par des senseurs d'ARN cytosoliques et endosomaux, dont les RIG-I et les TLR (TLR2, TLR3 et TLR7), respectivement. (69)

Lors de l'activation du PRR, des cascades de signalisation en aval déclenchent la sécrétion de cytokines. Parmi celles-ci, les interférons (IFN) de type I/III sont considérés comme les plus importants pour la défense antivirale, mais d'autres cytokines, telles que le facteur pro-inflammatoire de nécrose tumorale alpha (TNF- α), et l'interleukine-1 (IL-1), IL-6 et IL-18 sont également libérées. Ensemble, ils induisent des programmes antiviraux dans les cellules cibles et potentialisent la réponse immunitaire adaptative. S'il est présent tôt et correctement localisé, l'IFN-I peut limiter efficacement l'infection par le CoV. (70)

Cependant, SARS-CoV-2 emploie diverses stratégies pour supprimer les réponses IFNs de type I. Au cours de l'infection, alors que les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) sont la principale source d'IFNs de type I, diverses protéines non structurales du SARS-CoV modulent les réponses IFNs dans les pDCs et d'autres cellules immunitaires.

Il est avéré que la dérégulation de l'induction d'IFNs de type I est responsable de l'immunopathologie pulmonaire. (71)

➤ Réponse immunitaire adaptative :

La réponse cellulaire est quasi immédiate avec l'activation des lymphocytes T CD4+, renforcée par les lymphocytes T CD8+.

Les cellules T, CD4+ et CD8 +, jouent un rôle antiviral essentiel en favorisant la sécrétion d'anticorps spécifiques de l'agent pathogène par l'induction des lymphocytes B T-dépendantes et en tuant les cellules infectées par le virus, respectivement. Ces cellules ont comme cible principale : les protéine S, M et N spécifiques du SARS-CoV-2.

Il a été démontré que les cellules T CD4+ spécifiques de Spike sont responsables en 1^{er} degré de l'induction des anticorps anti-spike avec une possible contribution des cellules T CD4+ spécifiques d'autres protéines structurelles du virion. D'où l'importance des réponses de ces cellules par rapport à celles des cellules T CD8+ au cours de la phase aigüe. (72–75)

Bien que les cellules T CD4+ spécifiques du virus soient importantes pour la clairance complète du virus, les cellules T CD8+ à mémoire spécifique du virus jouent un rôle important dans la protection de l'hôte contre l'infection létale par le CoV-SRAS par le biais de la production de multiples cytokines (IFN- γ , TNF- α et IL-2) et de molécules cytolytiques (granzyme B).

Les cellules T CD4 + deviennent rapidement des lymphocytes Th 1 pathogènes et produisent la cytokine G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), ce qui occasionne un dysfonctionnement pulmonaire et une mortalité rapide. (70)

Diao et al, ont suggéré que les cytokines, y compris le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-10, peuvent favoriser la nécrose ou l'apoptose des cellules T, ce qui conduit à leur réduction. Par conséquent, la réduction des cellules T induit la survie virale et prolonge l'infection liée au coronavirus. (76)

La réponse humorale est suscitée par plusieurs protéines virales y compris la protéine de pointe S et la protéine N.9 patients infectés ont été l'objet d'une étude montrant un délai d'apparition d'une moyenne de 7 jours des anticorps neutralisants dirigés contre la protéine S avec un pic de 14jours. (77)

Une étude portant sur 162 patients atteints de formes légères de la COVID-19, réalisée dans le CHU de Strasbourg, montre que des anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2 sont détectés 13 jours après le début des symptômes. (78)

Dans la revue de JAMA, l'article de Stephens et McElarth (79) montre que les lymphocytes T sont activés dès le début de l'infection et atteignent un pic dans les 2 semaines avec une possibilité de détection à des faibles niveaux pendant 100 jours d'observation ou plus. Les lymphocytes B, à leurs tours vont se différencier soit en plasmocytes et produire les anticorps IgM et IgA dans 5 à 7 jours et les IgG dans 7 à 10 jours après l'apparition des symptômes soit en lymphocytes B mémoires. Le pic d'IgM et IgA est atteint au 28ème jour contrairement au pic d'IgG qui est atteint à la septième semaine. A partir du quatrième mois, la concentration d'IgG devient faible. Il a été démontré dans de récents rapports que le déclin des anticorps neutralisants IgG peut faire sujet d'une susceptibilité à la réinfection. Dans cette étude, l'infection COVID-19 pourrait conférer une immunité contre la réinfection, au moins temporairement.

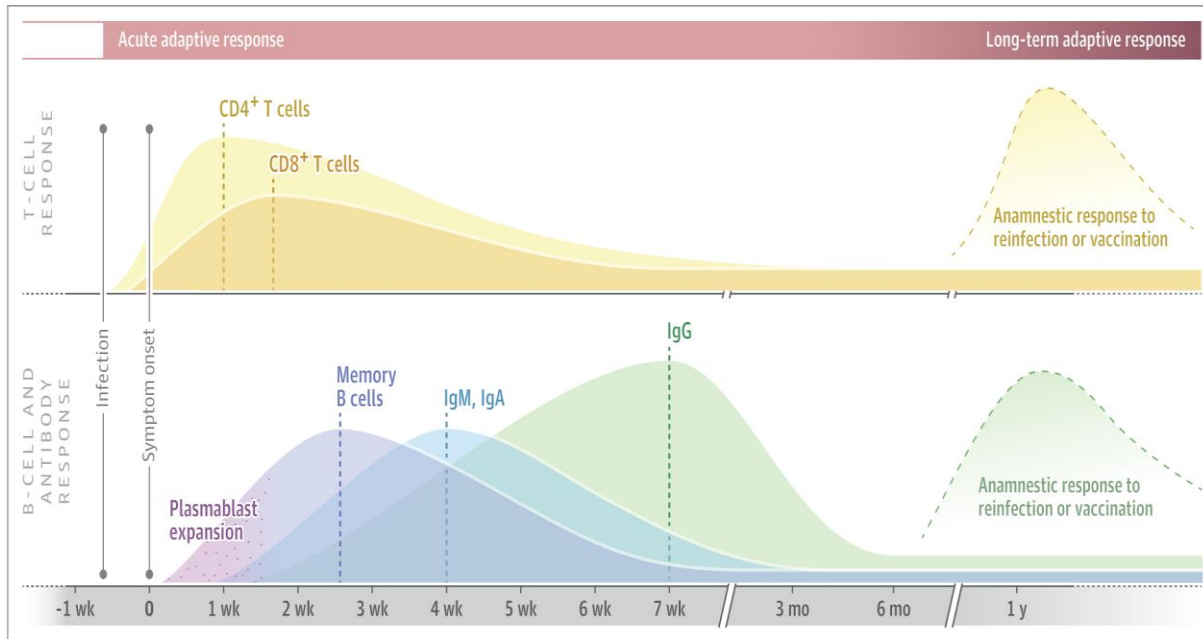


Figure 15 : Immunité adaptative du SARS-CoV-2(79)

Le SARS-CoV-2 induit des réponses immunitaires exagérées chez l'hôte, qui sont corrélées à la gravité de la pathologie pulmonaire et peuvent engendrer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou un décès. L'incidence de la forme grave de l'infection est associée au syndrome d'orage cytokinique, caractérisé par une concentration plasmatique élevée de plusieurs interleukines, cytokines inflammatoires et chimiokines inflammatoires, entre autres facteurs qui provoquent une inflammation infiltrée dans les organes. Les survivants de cette réponse excessive du système immunitaire peuvent développer une fibrose à long terme et des dommages pulmonaires qui peuvent résulter en des lésions fonctionnelles de ces organes, réduisant ainsi la qualité de vie du patient. (67)

IV. DIAGNOSTIC :

1- Diagnostique clinique :

La COVID-19 peut être symptomatique ou asymptomatique. Pour le covid symptomatique, l'état général du patient, son âge ainsi que son état d'immunité et de nutrition permettent la classification de la gravité et l'évolution du covid. Dans le cas du covid asymptomatique, les signes révélateurs sont la présence de l'ARN viral dans le prélèvement nasopharyngé avec une absence de signes cliniques.

La figure ci-dessous montre la dernière classification du degré de gravité par l'OMS qui date du 16 septembre 2022.

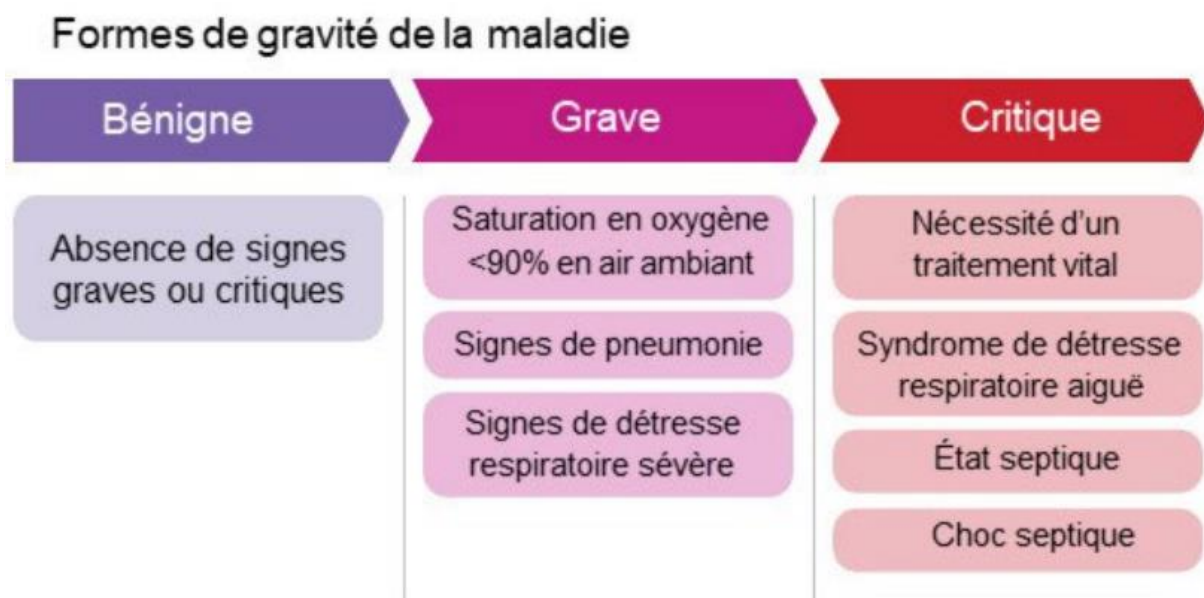


Figure 16 : Formes de gravité de la maladie selon l'OMS (80)

1.1- Présentation clinique :

On peut distinguer deux phases dans la maladie qui se superposent un temps : La phase de la réponse virale et la phase de la réponse inflammatoire de l'hôte. (81)

Ces deux phases peuvent être classées en 3 stades, qui sont les suivants :

Stade I (léger) : Stade de l'infection précoce. Durant cette période, le SARS-COV-2 se multiplie et s'installe dans l'hôte, en se concentrant essentiellement sur le système respiratoire. Pour la plus grande partie de la population, il s'agit d'une période d'incubation (définie comme un délai médian de 5,2 jours entre l'infection et l'apparition des symptômes (82), associée à des symptômes légers et souvent non spécifiques, tels que des malaises, de la fièvre et une toux sèche.

Stade II (modéré) : Phase de l'atteinte pulmonaire. Au cours de cette phase, les patients développent une pneumonie virale, avec une toux, une fièvre et une éventuelle hypoxie (définie par une $PaO_2/FiO_2 < 300\text{mmHg}$) permettant de définir le stade : Stade IIA (absence d'hypoxie) et Stade IIB (présence d'hypoxie). Une hospitalisation ainsi qu'une surveillance étroite sont nécessaires chez la plupart des patients à ce stade.

Stade III (sévère) : Il s'agit d'un syndrome d'hyperinflammation systémique extrapulmonaire avec une augmentation importante des marqueurs d'inflammation, que seule une minorité de la population y succombe. À ce stade, on peut déceler un choc, une vasoplégie, une insuffisance respiratoire et même un collapsus cardiopulmonaire.

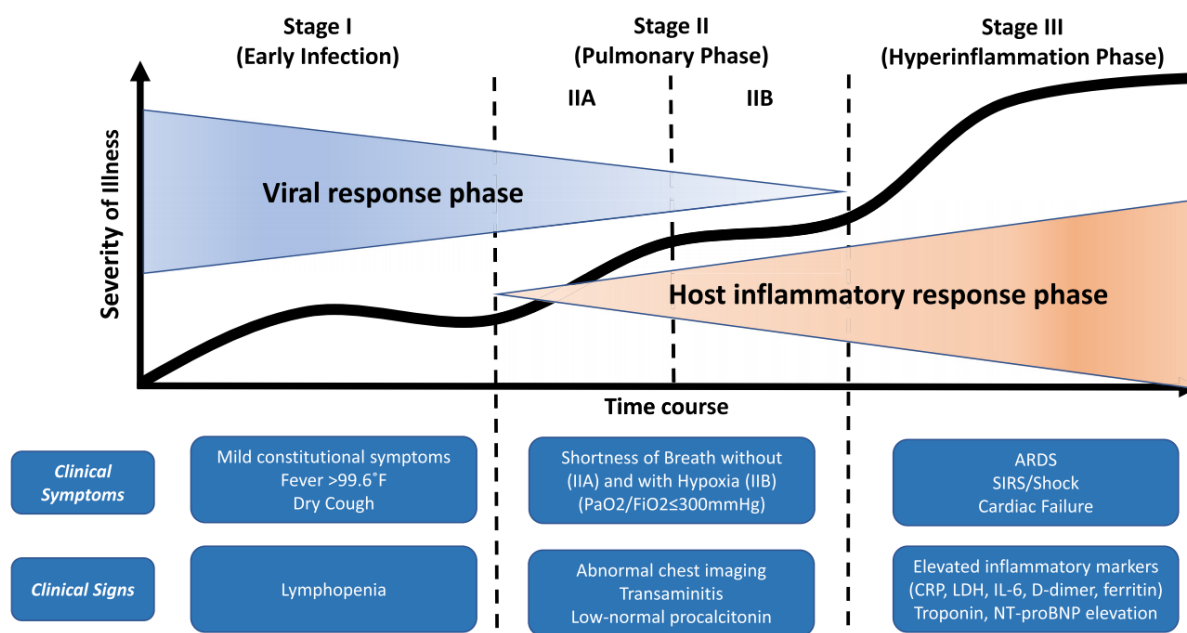


Figure 17 : Les phases cliniques du COVID-19 (81)

1.2- Formes symptomatiques :

Les symptômes peuvent se manifester dans différents systèmes et organes, allant de symptômes légers dans la plupart des cas (fièvre, toux, myalgie, maux de tête et écoulement nasal, entre autres), qui peuvent évoluer vers des complications au pronostic plus sévère (pneumonie, insuffisance rénale, problèmes respiratoires, lésions cardiaques aiguës, septicémie et décès).

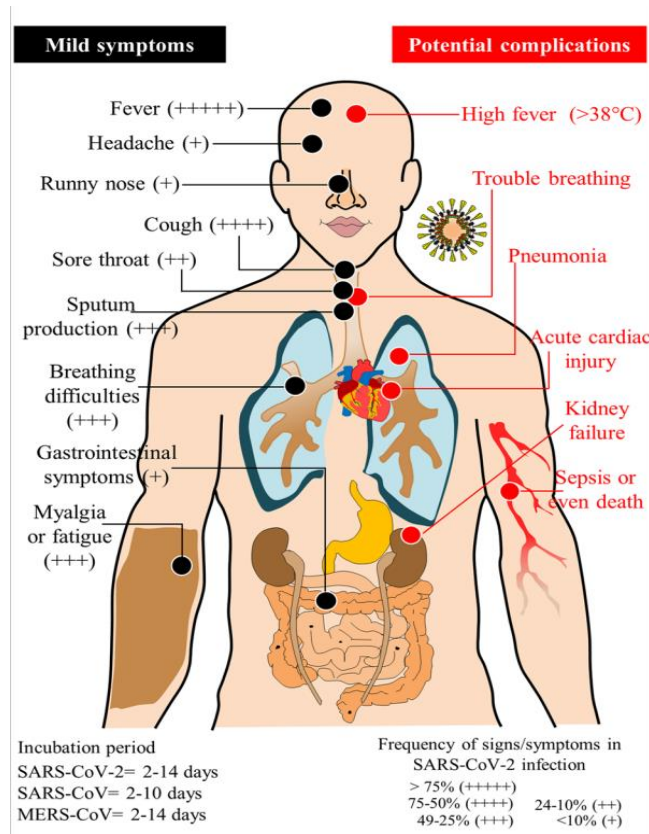


Figure 18 : Signes et symptômes courants après une infection par le CoV (83)

1.2.1- Manifestations respiratoires :

La pneumopathie semble être la manifestation de l'infection la plus fréquente, se caractérisant principalement par de la fièvre, une toux généralement sèche, une dyspnée et des infiltrats bilatéraux à l'imagerie. Les 3 études de Wang et al. (84), Yang et al. (85), et Tian et al. (86), ainsi que plusieurs autres études (63,87–89) ont montré que les symptômes les plus courants du covid étaient : la fièvre, la toux, et la myalgie ou fatigue. L'infection peut aussi conduire à une atteinte pulmonaire virale et engendrer une gêne respiratoire (dyspnée).

1.2.2- Manifestations extra-respiratoires :

❖ Manifestations ORL :

Perte du goût (agueusie) et/ou de l'odorat (anosmie), l'un des signes les plus discriminants pour suspecter une Covid-19, sans obstruction nasale et rhinorrhée. (63) Les manifestations de la sphère ORL les plus fréquentes étaient les céphalées et l'obstruction nasale des céphalées (70,3 % des cas), une obstruction nasale (67,8 %), une toux (63,2 %), une asthénie (63,3 %), des myalgies (62, %), une rhinorrhée (60,1 %), des maux de gorge (52,9 %) et une fièvre (45,4 %). La durée moyenne des symptômes était de 11 ± 5 jours. La prévalence des symptômes variait selon l'âge et le sexe, avec des signes ORL plus fréquents chez les patients jeunes, une anosmie, des céphalées, une obstruction nasale et une asthénie, plus fréquents chez les femmes. (90)

❖ Manifestations ophtalmologiques :

Conjonctivite, se présentant comme une conjonctivite virale classique au niveau des deux yeux ou unilatérale, sans baisse de l'acuité visuelle ou douleur oculaire. Cependant de rares cas de covid où la seule manifestation était une kérato-conjonctivite d'allure virale ont été signalés. (91) L'étude de Sun et al., suggère que la rareté des manifestations oculaires du Covid-19 et l'isolement exceptionnel du virus dans un prélèvement conjonctival (1 cas) montre que l'œil n'est ni un organe cible privilégié de l'infection, ni porte d'entrée privilégiée du SARS-CoV-2. (92)

❖ Manifestations digestives :

Les symptômes digestifs signalés dans la littérature sont essentiellement les nausées, les vomissements et la diarrhée. Ils sont retrouvés principalement chez les sujets âgés. D'autres manifestations digestives ont été signalées mais leur fréquence n'a pas été systématiquement évaluée dans les différentes séries publiées : douleurs abdominales, dans 2 à 6 % des cas, parfois au premier plan dans une série chinoise (93), et signalées par 21 % des personnes ayant eu un diagnostic de Covid-19 confirmé par RT-PCR interrogées au Royaume-Uni et aux États-Unis dans l'enquête déclarative de Menni et al. (94). Un cas de stéatose microvésiculaire modérée hépatique a été décrit chez un patient COVID-19 (95).

❖ Manifestations cardiaques :

Les atteintes cardio-vasculaires au cours du COVID-19 peuvent se produire par le biais de divers mécanismes directs ou indirects. Plusieurs atteintes cardiaques variées ont été prouvées à partir des données disponibles dans la littérature : (96,97)

- Atteinte myocardique directe : une atteinte myocardique directe via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, que les cardiomyocytes expriment de manière importante ;
- Atteinte myocardique indirecte par infarctus : le plus souvent suite à la rupture de plaque favorisée par l'infection comme avec la grippe ; secondairement l'hyperinflammation avec la tempête cytokinique qui va potentialiser le risque d'infarctus ;
- Des cas de lésion myocardique aiguë (souvent secondaire à la pneumopathie hypoxémisante) ; - des cas de myocardite parfois fulminante ;
- Des arythmies cardiaques (favorisées probablement par les troubles métaboliques, l'hypoxie, le stress neurohormonal et inflammatoire dans le contexte du SDRA) ;
- Des cardiomyopathies ;
- Des cas d'insuffisance cardiaque et la maladie veineuse thromboembolique : la COVID-19 est associée à un risque thromboembolique élevé ; plusieurs facteurs entrent en compte dans ce risque (l'inflammation, l'alitement et les comorbidités) ;

- L'accident vasculaire cérébral (AVC) : plus récemment, Oxley TJ et al. (97) ont rapporté des cas d'AVC liés à la COVID-19. Les sujets de moins de 50 ans étant les plus touchés ; et admis en hospitalisation dans un tableau de SDRA secondaire à la COVID-19.

La prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) n'est en revanche pas associée à un surrisque de décès et il n'y a pas de justification pour arrêter ces traitements en cas d'infection par le SARS-CoV-2 (98,99).

❖ **Manifestations neurologiques :**

Les manifestations neurologiques peuvent être inaugurales ou évolutives durant la COVID-19. Une étude a montré que 78 (36.4%) des patients présentaient des manifestations neurologiques sur un total de patients COVID19(100). Ces dernières peuvent être centrale ou périphérique (101).

* Les manifestations neurologiques centrales :

- Les encéphalites : avec un premier cas d'encéphalopathie liée à la COVID-19 décrite par le radiologue Américain Griffith B (102) ; aucune explication physiopathologique n'est fournie concernant cette encéphalopathie hémorragique. Elle serait due à un « orage cytokinique » intracérébral ;
- Les myélites : comme rapporté l'étude de Zhao K et al. (103) un premier cas de myélite aiguë a été décrit en mars à Wuhan ;

- Les troubles de la vigilance : Dans l'étude de Mao L et al. (100), l'altération de la conscience était rapportée dans 14,8% des cas. Une autre étude Chinoise de Chen T et al. (104) portant sur 113 patients à Wuhan, indique que 22% des patients décédés avaient des troubles de la conscience.

* Les manifestations neurologiques périphériques :

Le syndrome de Guillain-Barré (105,106) : le premier cas syndrome de Guillain-Barré lié à COVID-19 a été décrit par Zaho H et al. (106) ; les auteurs décrivent un tableau clinique fait de tétraplégie ascendante aréflexique, sans fièvre, ni toux, ni douleurs thoraciques ou diarrhée. Des douleurs neuropathiques isolées sont également possibles.

❖ Manifestations dermatologiques :

Recalcati S et al. (107), ont observé que 20% de leurs patients avaient des signes cutanés : rash érythémateux, rougeur, urticaire diffuse ou vésicule, non corrélés à la gravité de la maladie et spontanément résolutive. Une attention particulière devra donc être faite à l'examen somatique des patients.

❖ Manifestations rénales :

Des premiers rapports ont suggéré une incidence plus faible (3 à 9 %) d'atteinte rénale chez les personnes infectées par COVID-19 (63,108).

L'étude effectuée par Cheng et al. (108) a que parmi 710 patients hospitalisés consécutifs avec COVID-19, 44 % avaient une protéinurie et une hématurie et 26,7% avaient une hématurie à l'admission. La prévalence de créatinine sérique élevée et l'urémie étaient respectivement, de 15,5% et 14,1% ;

Selon l'American Society of Nephrology (ASN), l'incidence de l'IRA chez les patients atteints de COVID-19 est variable, l'IRA se produisant dans environ 15 % de toutes les admissions en soins intensifs. Plusieurs études ont révélé que, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients infectés par le COVID-19 est très différente, allant d'une absence totale à un taux d'incidence élevé (~40%), nous devons donc attendre d'autres données pour avoir une idée plus claire (109).

❖ **Autres manifestations rares décrites :**

La pneumomédiastinite (110) et l'hémoptyisie inaugurale.

1.3- Facteurs de risque des formes graves : (67,111–113)

Les facteurs de risque potentiels ou les comorbidités qui peuvent entraîner des complications du COVID-sont définis comme suit :

- Age avancé (en particulier plus de 65 ans) ;
- Sexe Masculin ;
- Problèmes cardiovasculaires ;
- Problèmes cérébrovasculaires ;
- Maladies pulmonaires chroniques ;
- Immunodépression ;
- Problèmes rénaux ;
- Maladies hépatiques ;
- Diabète non équilibré ou compliqué ;
- Obésité avec un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 ;

- Cancer évolutif ;
- Un score Quick-Sofa > 1 (c'est-à-dire la présence d'au moins deux des trois paramètres suivants : fréquence respiratoire ≥ 22 /minute, trouble des fonctions supérieures (confusion, désorientation, score de Glasgow < 15), pression artérielle ≤ 100 mmHg) est significativement associé à la mortalité.

2- Diagnostique paraclinique :

Une recherche immédiate du SARS-CoV-2 doit être pratiquée devant toute suspicion clinique du covid, à cause de la diversité des tableaux cliniques.

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

2.1- Diagnostique biologique :

2.1.1- Eléments d'orientation :

On note une perturbation biologique au niveau :

- La numération formule sanguine NFS : (114,115)
 - Hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile ;
 - Lymphopénie ; (Augmentation du rapport neutrophiles/lymphocytes [NLR])
 - Eosinopénie ;
 - Une rare baisse d'hémoglobine et des plaquettes ;
 - Une diminution des lymphocytes CD4 et CD8.

- Le bilan d'hémostase :
 - Diminution du TP (Taux de Prothrombine) ;
 - Augmentation des D-Dimères
- Les marqueurs d'inflammation :
 - Augmentation des taux de protéine C-réactive (CRP) ;
 - Diminution de la procalcitonine.
- Le bilan biochimique :
 - Une hyperferritinémie ;
 - Une hyperbilirubinémie ;
 - Une élévation des taux de LDH ;
 - Une augmentation des transaminases ASAT/ALAT ;
 - Une possible élévation de la troponine ;
 - Une hypoalbuminémie ;
 - Une hyperurémie associé à un pronostic défavorable ;
 - Une hyperglycémie. (116,117)

2.1.2- Diagnostic virologique de confirmation :

Le diagnostic virologique du SARS-COV-2 est basé sur 2 types d'approches :

- Diagnostic direct : Consiste à détecter le virus ou ses composants (ARN et protéines) dans les différents échantillons biologiques (sang, sécrétions respiratoires, selles...)
- Diagnostic indirect : Repose sur la recherche des anticorps ainsi que la mise en évidence de la réponse humoral dirigée contre le virus lors de l'infection.

A- Reverse Transcription-Polymérase Chain Réaction ou RT-PCR :

C'est la technique de référence dans le diagnostic et le dépistage de l'infection par le SARS-CoV-2, avec une très bonne sensibilité et spécificité. Elle permet de mettre en évidence la présence du matériel génétique (Il s'agit des gènes ORF1ab, N et E), dans les prélèvements respiratoires : de préférence sur un frottis nasopharyngé et en 2^{ème} intention si ça le nécessite des prélèvements plus profonds peuvent être réalisés tels que le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou l'aspiration bronchique. (118–120) La recherche du virus au niveau des selles, comme mentionné avant, pourrait avoir intérêt chez certains patients.

B- Test sérologique :

Les tests sérologiques peuvent être réalisés à l'aide de différentes techniques, dont le test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) et les tests rapides. (118)

Ces tests ne détectent pas le virus lui-même, mais les anticorps produits dans le sang par le système immunitaire du patient pour combattre le virus. Ces tests peuvent être réalisés dans les semaines qui suivent l'infection, permettant ainsi la détection de différents types d'immunoglobulines : les IgG, les IgM et les IgA, soit séparément soit simultanément. La détection unique des IgG signifie une infection passée, alors que la détection des IgG avec les IgM indique une infection récente ou en cours.

Pour les tests sérologiques rapides basés sur le principe de l'immuno-chromatographie, quant à eux permettent une détection en 15-20min des immunoglobulines à partir du sang total, du sérum ou plasma humain .Ils ont été autorisés comme TROD suite à la simplicité de leur utilisation et l'absence d'un appareillage spécifique à leur fonctionnement.

En résumé, les tests sérologiques sont des outils utiles pour le diagnostic et le traitement du COVID-19. Ils peuvent aider à identifier les personnes qui ont été exposées au virus, à surveiller la réponse immunitaire des patients et à surveiller la propagation du virus dans la population. Bien qu'ils soient généralement fiables et précis, il est important de les combiner avec des tests PCR pour obtenir des résultats plus précis.

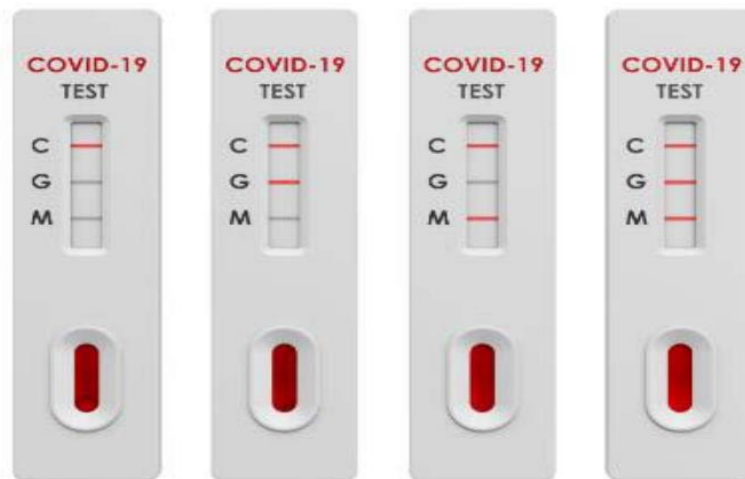


Figure 19 : Détection qualitative des IgG et des IgM du covid (Test sérologique rapide).
(121)

Pour être validé, ce test doit présenter une ligne positive pour le contrôle (C).

C- Test antigénique rapide :

C'est un test immuochromatographique qui combine des antigènes spécifiques à la Covid-19 avec des anticorps spécifiques à ces antigènes, permettant ainsi la détermination, dans un bref délai de 10 à 15min, si un patient présente une infection active par le virus SARS-CoV-2. (122)

Il est basé sur la détection des antigènes du virus, c'est-à-dire des protéines qui sont spécifiques à ce virus.

Cependant, avec une sensibilité de moins de 70%, le test antigénique rapide de Covid-19 est moins sensible que le test PCR, et peut parfois donner des résultats faux négatifs.

En résumé, le test antigénique rapide de Covid-19 est un outil précieux pour aider à diagnostiquer rapidement et efficacement la Covid-19 (stratégie de dépistage) aider à identifier rapidement les personnes qui sont infectées (clusters) et à les isoler pour empêcher la propagation de la maladie. Pourtant le test antigénique rapide de Covid-19 ne remplace pas le test PCR et ne doit pas être utilisé uniquement pour confirmer le diagnostic de Covid-19.

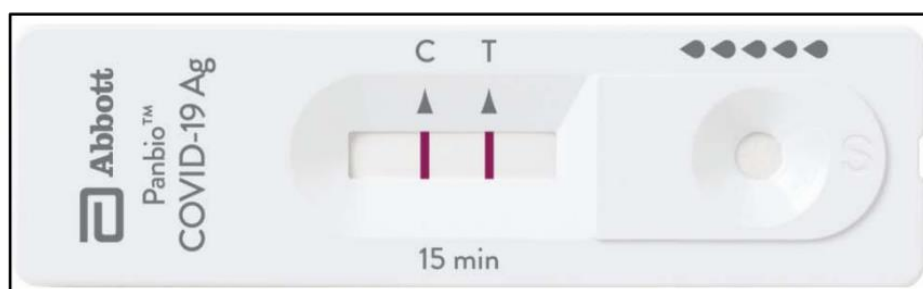


Figure 20 : Exemple de test rapide antigénique

2.2- Diagnostic radiologique :

2.2.1- Radiographie thoracique : (123)

La radiographie thoracique n'a d'indication que dans la recherche de diagnostics différentiels (suspicion de pneumothorax, de pleurésie) et pour les patients réanimés, ceci suite à sa faible sensibilité pour la détection des opacités en verre dépoli caractéristiques du COVID-19.

2.2.2- TDM thoracique :

La TDM thoracique a une place prépondérante dans le diagnostic initial et l'évaluation de l'extension de l'atteinte respiratoire. Elle permet de guider la prise en charge et le suivi des symptômes pulmonaires chez un patient suspect ou atteint du Covid-19. Les anomalies observées à la TDM semblent en effet bien corrélées avec la sévérité de l'atteinte clinique, bien que non spécifiques. (124)

La RT-PCR est l'outil de diagnostic de référence, mais elle présente néanmoins un certain délai de résultat, posant ainsi un problème pour le triage ou la prise en charge immédiate des patients infectés ou non. On peut conclure que la RT-PCR et l'imagerie thoracique jouent un rôle complémentaire dans le diagnostic du COVID-19.

La Société Française de Radiologie a proposé une évaluation visuelle de l'extension des lésions, avec plusieurs stades comprenant : (125)

- + Une atteinte modérée (10-25 %) ;
- + Une atteinte importante (26-50 %) ;
- + Une atteinte sévère (51 à 75 %) ;
- + Une atteinte critique (>75 %)

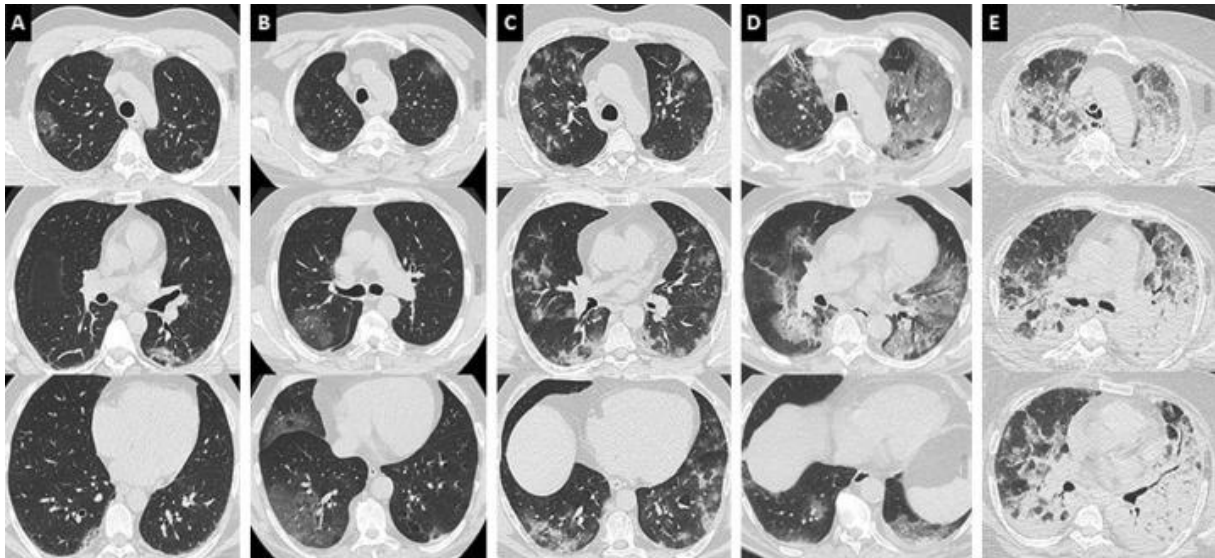


Figure 21 : Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19. L'atteinte pulmonaire, évaluée visuellement comme le ratio du poumon pathologique sur le poumon sain, peut être classée comme minimale < 10 % (A), modérée 10-25 % (B), étendue 25-50 % (C), sévère 50-75 % (D) ou critique > 75 % (E). Une atteinte diffuse et des condensations déclives font évoquer un syndrome de détresse respiratoire aigu (E) (125)

2.2.3- Echographie thoracique : (123)

L'échographie thoracique n'est pas indiquée à des fins de dépistage pour le diagnostic du Covid-19, par contre elle peut être utile chez des patients alités (réanimation) afin d'identifier des complications de la ventilation et d'évaluer les épanchements pleuraux.

2.2.4- IRM cérébrale : (126)

L'IRM cérébrale est indiquée pour tout patient atteint ou suspect de Covid-19 présentant des symptômes neurologiques pour le diagnostic des encéphalites et complications vasculaires (AVC) liées au Covid-19

3- Diagnostic différentiel :

Les symptômes des premiers stades de la maladie ne sont pas spécifiques. Le diagnostic différentiel doit inclure la possibilité d'un large éventail de troubles respiratoires infectieux et non infectieux (p. ex., vascularite, dermatomyosite).

- Adénovirus
- Grippe
- Métapneumovirus humain (HmPV)
- Parainfluenza
- Virus respiratoire syncytial (VRS)
- Rhinovirus (rhume)

Pour les cas suspects, une détection rapide des antigènes et d'autres investigations doivent être adoptées pour évaluer les agents pathogènes respiratoires courants et les conditions non infectieuses.

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Dans cette partie, sera traité :

- . Les différentes thérapeutiques envisagées pour la COVID-19.
- . Les protocoles internationaux et nationaux retenus dans la gestion de la crise du COVID19.

1- Les différentes thérapeutiques envisagées pour la COVID-19 :

Initialement, au début de la pandémie, la compréhension du COVID-19 et de sa prise en charge thérapeutique était limitée, créant une urgence pour atténuer cette nouvelle maladie virale avec des thérapies expérimentales et une réorientation des médicaments. Depuis lors, grâce aux efforts intenses des chercheurs cliniques du monde entier, des progrès significatifs ont été réalisés, ce qui a conduit à une meilleure compréhension non seulement du COVID-19 et de sa gestion, mais a également abouti au développement de nouvelles thérapies et au développement de vaccins à un niveau vitesse sans précédent.

Actuellement, une variété d'options thérapeutiques spécifiques et reposant sur la gravité de la maladie ou sur certains facteurs de risque sont disponibles, sous autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) délivrée par la FDA ou en cours d'évaluation dans la gestion du COVID-19, qui comprennent : (127)

Des médicaments antiviraux : ex : Molnupiravir, Paxlovid, Remdesivir ;

Des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 : ex :
Bamlanivimab/Etesevimab, Casirivimab/Imdevimab, sotrovimab,
Bebtelovimab ;

- Sont plus efficaces au premier stade de la maladie COVID-19 où la réplication virale est maximale avant ou peu après l'apparition des symptômes.

Des médicaments anti- inflammatoires : ex : Dexaméthasone ;

Des agents immunomodulateurs : ex : Baricitinib, Tocilizumab ;

- Aident à combattre seuls ou en combinaison l'état d'hyperinflammation induit par la libération des cytokines, que les thérapies antivirales.

Ci-après un résumé des dernières options thérapeutiques potentielles proposées, autorisées ou approuvées pour une utilisation clinique dans la gestion du COVID-19.

1.1- Thérapies antivirales :

1.1.1- Molnupiravir : Movfor*

Le Molnupiravir est un agent antiviral oral à large spectre à action directe agissant sur l'enzyme RdRp en l'inhibant et provoquant ainsi plusieurs erreurs dans la réplication du virus SARS-CoV-2 à ARN (128). Sur la base d'une méta-analyse des études de phase 1 à 3 disponibles, il a été noté que le Molnupiravir démontrait une réduction significative des hospitalisations et des décès dans la maladie COVID-19 légère (129). Les résultats d'un essai de phase 3 en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo ont rapporté qu'un traitement précoce par Molnupiravir a réduit le risque d'hospitalisation ou de décès chez les adultes à risque non vaccinés atteints de Covid-19 léger à modéré, confirmé en laboratoire (130).

1.1.2- Ritonavir/Nirmatrelvir : Paxlovid*

Le Paxlovid est une pilule orale combinée de deux agents antiviraux qui, lors d'une analyse intermédiaire des données de phase 2-3 (rapportées par communiqué de presse) qui comprenait 1219 patients, a révélé que le risque d'hospitalisation lié au COVID-19 ou la mortalité toutes causes confondues était de 89 % inférieure dans le groupe Paxlovid par rapport au placebo lorsqu'il a commencé dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes (131). Le 22 décembre 2021, la FDA a émis une EUA (Emergency Use Authorization) autorisant l'utilisation de Paxlovid pour les patients atteints de COVID-19 léger à modéré.

Le 22 Avril 2022 a été publié une dixième version des directives vivantes de l'OMS dont l'utilisation de l'association Ritonavir et Nitmatrelvir a été fortement recommandé chez les patients atteints de COVID-19 non sévère à haut risque d'hospitalisation. Cette association doit être administré dès que possible après le début des symptômes, idéalement dans les 5 jours (132). Le GDG a conclu que le Nirmatrelvir-Ritonavir représente un choix supérieur car il peut avoir une plus grande efficacité dans la prévention de l'hospitalisation que les alternatives, a moins de préoccupations en ce qui concerne les méfaits que le Molnupiravir ; et est plus facile à administrer que le remdesivir intraveineux et les anticorps. Cette forte recommandation en faveur ne s'applique pas aux femmes enceintes, aux enfants ou aux personnes présentant d'éventuelles interactions médicamenteuses dangereuses.

Aucune modification n'a été apportée à la recommandation Nirmatrelvir-Ritonavir dans cette douzième version de la recommandation (133).

Le Paxlovid est commercialisé au Maroc et dispensé gratuitement par le ministère de santé.

1.1.3- Remdesivir :

Le remdesivir est un agent antiviral à large spectre à activité antivirale contre le SARS-CoV-2 *in vitro* démontrée précédemment. (134) Sur la base des résultats de trois essais cliniques contrôlés randomisés qui ont montré que le remdesivir était supérieur au placebo pour raccourcir le temps de récupération chez les adultes hospitalisés avec un COVID-19 léger à sévère, la FDA des États-Unis a approuvé le remdesivir pour une utilisation clinique chez les adultes et les patients pédiatriques (âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kilogrammes ou plus) pour traiter les patients hospitalisés atteints de COVID-19. (135–137) Cependant, les résultats de l'essai WHO SOLIDARITY mené dans 405 hôpitaux de 40 pays impliquant 11 330 patients hospitalisés atteints de COVID-19 qui ont été randomisés pour recevoir du remdesivir (2750) ou aucun médicament (4088) ont révélé que le remdesivir avait peu ou pas d'effet sur la mortalité globale, début de la ventilation mécanique et la durée du séjour à l'hôpital. (138) Un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo récemment publié a rapporté un risque d'hospitalisation ou de décès de 87 % inférieur à celui du placebo lorsque des patients à risque non hospitalisés atteints de COVID-19 étaient traités avec un traitement de 3 jours de remdesivir. (139)

1.1.4- L'hydroxychloroquine et la chloroquine :

Pendant la première vague du COVID-19, L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont été proposées comme traitements antiviraux. Une troisième version des directives vivantes de l'OMS publiée de 17 décembre 2020 a fait concernant l'utilisation de l'hydroxychloroquine. Il fait suite à la publication pré-imprimée de l'essai WHO SOLIDARITY le 15 octobre 2020, rapportant les résultats du traitement par hydroxychloroquine, remdesivir et lopinavir/ ritonavir

chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19. (133) Cependant, les données des essais contrôlés randomisés évaluant l'utilisation de l'hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine chez les patients hospitalisés n'ont pas amélioré l'état clinique ou la mortalité globale par rapport au placebo. (138,140) Les données d'essais contrôlés randomisés sur l'hydroxychloroquine utilisée comme prophylaxie post-exposition n'ont pas empêché l'infection par le SARS-CoV-2 ou la maladie COVID-19 symptomatique. (141,142)

L'hydroxychloroquine et la chloroquine ne sont actuellement pas indiquées pour le traitement du COVID-19 chez les patients atteints de COVID-19, quelle que soit la gravité de la maladie. (133)

1.1.5- Lopinavir/Ritonavir :

Le Lopinavir/Ritonavir est une thérapie combinée approuvée par la FDA pour le traitement du VIH et a été proposée comme thérapie antivirale contre le COVID-19 au début de la pandémie. Les données d'un essai contrôlé randomisé qui n'ont rapporté aucun bénéfice ont été observées avec le traitement par lopinavir-ritonavir par rapport aux soins standard chez les patients hospitalisés avec une COVID-19 sévère. (143) Le lopinavir/ritonavir n'est actuellement pas indiqué pour le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés et non hospitalisés.

1.1.6- Ivermectine :

L'Ivermectine est un médicament antiparasitaire approuvé par la FDA utilisé dans le monde entier dans le traitement du COVID-19 sur la base d'une étude *in vitro* qui a montré une inhibition de la réplication du SARS-CoV-2. (144) La recommandation concernant l'Ivermectine a été publiée le 31 mars

2021 en tant que quatrième version des directives vivantes de l'OMS et dans le BMJ en tant que recommandations rapides. (133)

Un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, à centre unique impliquant 476 patients adultes atteints d'une maladie COVID-19 légère a été randomisé pour recevoir de l'Ivermectine 300 mg/kg de poids corporel pendant cinq jours ou un placebo n'a pas permis d'obtenir une amélioration ou une résolution significative des symptômes. (145) L'utilisation de l'Ivermectine n'est pas recommandée pour le traitement du COVID-19 chez les patients hospitalisés et non hospitalisés, sauf dans le cadre d'un essai clinique. (133)

1.2- Produits d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 :

Les personnes qui se remettent du COVID-19 développent des anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2, et la durée de cette immunité n'est pas claire. Néanmoins, leur rôle en tant qu'agents thérapeutiques dans la gestion du COVID-19 est largement poursuivi dans les essais cliniques en cours.

1.2.1- Plasma convalescent :

La thérapie par Plasma convalescent a été évaluée pendant les épidémies de SARS, de MERS et d'Ebola ; cependant, il manquait des essais contrôlés randomisés pour étayer son efficacité réelle. Des recommandations concernant le plasma convalescent pour les patients atteints de COVID-19 non sévère, sévère et critique ont été publiées le 7 décembre 2021 en tant que septième version des directives vivantes de l'OMS et dans le BMJ en tant que recommandations rapides. Aucune modification n'a été apportée aux recommandations sur le plasma convalescent dans cette douzième version de la recommandation. La FDA a approuvé la thérapie plasmatique convalescente dans le cadre d'un EUA pour les patients atteints de COVID-19 grave menaçant

le pronostic vital. (133,146,147) Bien qu'elles aient semblé prometteuses, les données de plusieurs études évaluant l'utilisation du plasma convalescent dans le COVID-19 potentiellement mortel ont généré des résultats mitigés. Une étude rétrospective basée sur un registre national américain a rapporté que parmi les patients hospitalisés avec COVID-19, non sous ventilation mécanique, il y avait un risque de décès plus faible chez les patients ayant reçu une transfusion de plasma convalescent avec un taux plus élevé d'IgG anti-SARS-CoV-2 anticorps que les patients qui ont reçu une transfusion de plasma de convalescent avec de faibles taux d'anticorps. Les données de trois petits essais contrôlés randomisés n'ont montré aucune différence significative dans l'amélioration clinique ou la mortalité globale chez les patients traités avec du plasma convalescent par rapport au traitement standard. (148–150) Une analyse *in vitro* du plasma convalescent obtenu à partir d'individus précédemment infectés par les souches ancestrales du SARS-CoV-2 a démontré une neutralisation significativement réduite contre la variante B.1.351/501Y.V2 du SARS-CoV-2. (151) *Wang et al.*, ont rapporté que le variant B.1.351 présentait nettement plus de résistance à la neutralisation par le plasma convalescent obtenu à partir d'individus précédemment infectés par les souches ancestrales du SARS-CoV-2 que le variant B.1.1.7, qui n'était pas plus résistant à la neutralisation. (152)

1.2.2- Casirivimab/Imdevimab : REGN-COV2

REGN-COV2 est un cocktail d'anticorps monoclonaux à deux anticorps IgG1 non concurrents qui ciblent le RBD sur la protéine de pointe du SARS-CoV-2 dont il a été démontré qu'il diminue la charge virale *in vivo*, prévenant les séquelles pathologiques induites par le virus lorsqu'il est administré à titre prophylactique ou thérapeutique chez des primates non humains. (9,153)

Les résultats d'une analyse intermédiaire de 275 patients d'un essai en double aveugle en cours impliquant des patients non hospitalisés atteints de COVID-19 qui ont été randomisés pour recevoir un placebo, 2,4 g de REGN-COV2 (Casirivimab 1200 mg et Imdevimab 1200 mg) ou 8 g de REGN -COV2 (Casirivimab 2400 mg et Imdevimab 2400 mg) ont rapporté que le cocktail d'anticorps REGN-COV2 réduisait la charge virale par rapport au placebo. Cette analyse intermédiaire a également établi le profil de sécurité de ce cocktail d'anticorps, similaire à celui du groupe placebo. (154)

Les données préliminaires d'un essai de phase 3 de REGN-COV ont révélé une réduction de 70 % des hospitalisations ou des décès chez les patients non hospitalisés atteints de COVID-19. Des données *in vitro* sont disponibles concernant l'effet de REGN-COV2 sur les deux nouvelles variantes préoccupantes du SARS-CoV-2 (variantes B.1.1.7 ; B.1.351) qui révèlent une activité conservée. Pourtant, une récente étude préimprimée par Wilhelm *et al.*, a rapporté que le variant Omicron du SARS-CoV-2 était résistante au Casirivimab et à l'Imdevimab dans leur étude *in vitro*.

Le 16 septembre 2022 une 12^{ème} version des directives vivantes de l'OMS fut publiée, concernant des recommandations actualisées sur l'utilisation les anticorps neutralisants Casirivimab-Imdevimab pour les patients atteints de COVID-19. Auparavant, une recommandation conditionnelle était fournie pour les patients atteints de COVID-19 non sévère à haut risque d'hospitalisation et également pour les patients atteints d'une maladie grave et critique à condition qu'ils soient séronégatifs. Suite à l'émergence des variantes et sous-variantes du SARS-CoV-2 actuellement en circulation (par exemple Omicron) qui dominent désormais le COVID-19 dans le monde, et à la disponibilité de preuves issues

d'essais de neutralisation in vitro du SARS-CoV-2, le GDG a émis une forte recommandation contre l'utilisation de Casirivimab-Imdevimab pour tous les patients atteints de COVID-19 comme il n'a pas fait preuve d'une activité de neutralisation in vitro suffisante contre le variant et les sous-variants d'Omicron. (133)

1.2.3- Bamlanivimab/Etesevimab (LY-CoV555 ou LY3819253 et LY-CoV016 ou LY3832479) :

Le Bamlanivimab et L'Étesevimab sont de puissants anticorps monoclonaux neutralisants anti-spike. Le Bamlanivimab est un anticorps monoclonal neutralisant dérivé du plasma convalescent obtenu à partir d'un patient atteint de COVID-19. Comme REGN-COV2, il cible également le RBD de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 et il a été démontré qu'il neutralise le SARS-CoV-2 et réduit la réplication virale chez les primates non humains. (135) Des expériences in vitro ont révélé que l'Étesevimab se lie à un épitope différent du Bamlanivimab et neutralise les variants résistants avec des mutations dans l'épitope lié au Bamlanivimab. Dans la phase 2 de l'essai BLAZE-1, le Bamlanivimab/Etesevimab a été associé à une réduction significative de la charge virale du SARS-CoV-2 par rapport au placebo au 11^{ème} jour. (155) Les données de la phase 3 de BLAZE-1 sont en attente de publication, mais des informations préliminaires indiquent que la thérapie a réduit le risque d'hospitalisation et de décès de 87 %. Des données in vitro sont disponibles concernant l'effet du Bamlanivimab/Etesevimab sur les nouveaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 (B.1.1.7 ; B.1.351) et révèlent une activité conservée. (152)

1.2.4- Sotrovimab (VIR-7831) :

Le Sotrovimab est un puissant anticorps monoclonal neutralisant anti-pointes qui a démontré une activité in vitro contre les quatre COV Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma(P1) et Delta (B .1.617.2). Les résultats d'une analyse intermédiaire planifiée de l'essai COMET-ICE multicentrique, en double aveugle et contrôlé par placebo de Gupta et al., qui a évalué l'efficacité et l'innocuité cliniques du Sotrovimab ont démontré qu'une dose de Sotrovimab (500 mg) réduisait le risque d'hospitalisation ou de décès de 85 % chez les patients à haut risque non hospitalisés atteints de COVID-19 léger à modéré par rapport au placebo.(156) Un essai contrôlé randomisé chez des patients atteints de COVID-19 à haut risque de progression a montré qu'un traitement précoce par Sotrovimab par rapport à un placebo peut être associé à une réduction des coûts d'hospitalisation de plus de 24 heures et des coûts totaux des soins de santé pour les soins COVID-19. (157)

Selon la dernière mise à jour des recommandations des directives de l'OMS, l'utilisation du Sotrovimab est fortement déconseillé pour tout patients atteints de COVID-19 non sévère. (133)

1.2.5- Bebtélovimab (LY-CoV1404, 1404) :

Le Bebtélovimab est un anticorps monoclonal neutralisant qui cible le RBD de la protéine spike(S) du virus SARS-CoV-2. Le 23 février 2022 la FDA américaine a émis une EUA autorisant l'utilisation du Bebtélovimab pour le traitement du COVID-19 léger à modéré chez les patients ambulatoires (âgés de ≥ 12 ans et pesant ≥ 40 kg) avec une infection par le SARS-CoV-2 confirmée en laboratoire et une COVID-19 légère à modérée qui présentent un risque élevé d'évolution vers une maladie grave et/ou d'hospitalisation ou de décès, et à la condition que les autres options de traitement du COVID-19 ne soient pas accessibles ou qu'elles ne soient pas appropriées sur le plan clinique. (158,159)

1.2.6- Tixagevimab/Cilgavimab : AZD7442

Le Tixagevimab et le Cilgavimab sont de puissants anticorps monoclonaux neutralisants anti-pointe à longue durée d'action obtenus à partir d'anticorps isolés à partir de cellules B de patients infectés par le SARS-CoV-2 qui ont démontré une activité neutralisante contre le virus SARS-CoV-2 en se liant à des épitopes non chevauchants du virus de la protéine de pointe RBD.(158,160,161) Les résultats d'un essai multicentrique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo en cours évaluant l'innocuité et l'efficacité d'une dose unique combinant ces 2 anticorps monoclonaux pour la prophylaxie préexposition contre le COVID-19 chez les patients à haut risque, les patients qui ont eu une réponse inadéquate à la vaccination contre le COVID-19 ou n'ont pas pu recevoir de vaccins ont démontré l'efficacité de cette combinaison d'anticorps monoclonaux pour la prévention de la COVID-19 sans aucun problème de sécurité.(160)

En décembre 2021, la Food and Drug Administration des États-Unis a montré un EUA pour l'utilisation d'urgence de cette combinaison d'anticorps monoclonaux pour une utilisation dans la prophylaxie préexposition du COVID-19 chez les adultes et la population pédiatrique(12 ans et plus pesant au moins 40 kg) sans preuve actuelle d'infection par le SARS-CoV-2 et aucune exposition récente à des personnes positives pour le SARS-CoV-2 ET qui ont une immunodépression modérée ou sévère en raison de plusieurs types de conditions et traitements OU sont sur des médicaments immunosuppresseurs et peuvent ne pas développer une réponse immunitaire adéquate à la vaccination COVID-19 OU chez les personnes chez qui la vaccination COVID-19 est contre-indiquée en raison d'antécédents de réaction indésirable grave au vaccin les composants du vaccin. Kertes et al. (162), ont également montré que l'utilisation du AZD7442 chez les personnes immunodéprimées âgées de 12 ans et plus, peut protéger contre l'infection par le variant d'Omicron et les maladies graves.

1.3- Agents immunomodulateurs :

1.3.1- Corticostéroïdes :

La COVID-19 sévère est associée à des lésions pulmonaires liées à l'inflammation entraînées par la libération de cytokines caractérisées par une élévation des marqueurs inflammatoires. Au début de la pandémie, l'efficacité des glucocorticoïdes chez les patients atteints de COVID-19 n'était pas bien décrite. L'essai randomisé d'évaluation de la thérapie Covid-19 (RECOVERY), qui comprenait des patients hospitalisés atteints de SARS-CoV-2 cliniquement suspecté ou confirmé en laboratoire qui ont été assignés au hasard pour recevoir de la dexaméthasone (n = 2104) ou des soins habituels (n = 4321), ont montré que l'utilisation de la dexaméthasone entraînait une baisse de la mortalité à 28 jours chez les patients sous ventilation mécanique invasive ou assistance en oxygène, mais pas chez les patients ne recevant aucune assistance respiratoire. (163) Sur la base des résultats de cet essai historique, la dexaméthasone est actuellement considérée comme la norme de soins, soit seule, soit en association avec le remdesivir en fonction de la gravité de la maladie chez les patients hospitalisés qui ont besoin d'oxygène supplémentaire ou d'une ventilation mécanique non invasive ou invasive.

Un traitement par corticostéroïdes systémiques est fortement recommandé dans les directives vivantes de l'OMS pour les patients atteints de COVID-19 sévère ou critique où a été prouvé que leur administration a relativement réduit la mortalité de 21 %. (133)

1.3.2- Interféron- β -1a (IFN - β -1a) : SNG001*

Les interférons sont des cytokines qui sont essentielles au montage d'une réponse immunitaire à une infection virale, et le SARS-CoV-2 supprime sa libération in vitro. (164) Cependant, l'expérience antérieure avec l'IFN- β -1a dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) n'a pas bénéficié. (165) Les résultats d'un petit essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo ont montré que l'utilisation d'IFN- β -1a inhalé avait de plus grandes chances d'amélioration clinique et de récupération par rapport au placebo. (166) Un autre petit essai clinique randomisé a montré que la réponse clinique utilisant l'IFN- β -1a inhalé n'était pas significativement différente de celle du groupe témoin. Les auteurs ont rapporté que lorsqu'il était utilisé tôt, cet agent entraînait une durée d'hospitalisation plus courte et une diminution du taux de mortalité à 28 jours. Cependant, quatre patients décédés dans le groupe de traitement avant la fin du traitement ont été exclus, rendant ainsi l'interprétation de ces résultats difficile. (167)

1.3.3- Antagonistes de l'interleukine-1 :

Anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 approuvé par la FDA pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. (168) Son utilisation hors indication dans le COVID-19 sévère a été évaluée dans le cadre d'un petit essai d'étude cas-témoin basé sur le raisonnement selon lequel le COVID-19 sévère est entraîné par la production de cytokines, y compris l'interleukine (IL)-1 β . Cet essai a révélé que sur les 52 patients qui ont reçu de l'Anakinra et 44 patients qui ont reçu des soins standard, l'Anakinra a réduit le besoin de ventilation mécanique invasive et la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 sévère. (169) Il n'y a pas de données disponibles concernant l'efficacité des

antagonistes des récepteurs de l'interleukine-1 sur les trois nouvelles variantes du SARS-CoV-2 (B.1.1.7 ; B.1.351 et P.1). Compte tenu de l'insuffisance des données concernant ce traitement basé uniquement sur des séries de cas, il n'est actuellement pas recommandé de traiter l'infection au COVID-19.

1.3.4- Anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL-6 :

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire qui est considérée comme le principal moteur de l'état hyperinflammatoire associé au COVID-19. Le ciblage de cette cytokine avec un inhibiteur du récepteur de l'IL-6 pourrait ralentir le processus d'inflammation sur la base de rapports de cas qui ont montré des résultats favorables chez les patients atteints de COVID-19 sévère. (170–172) La FDA a approuvé trois types différents d'inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 pour diverses affections rhumatologiques (**Tocilizumab**, **Sarilumab**) et une maladie rare sous le nom de syndrome de Castleman (**Siltuximab**).

La recommandation concernant les bloqueurs des récepteurs de l'IL-6 (Tocilizumab ou Sarilumab) a été publiée le 6 juillet 2021 en tant que cinquième version des directives vivantes de l'OMS. Elle fait suite à la publication des publications des essais RECOVERY et REMAP-CAP en février 2021, et aux nouvelles données d'essai de 1020 patients randomisés face à face pour Soit Tocilizumab ou Sarilumab dans REMAP-CAP mis à disposition de l'OMS le 1er juin 2021. (133)

Dans la douzième version de la ligne directrice, l'OMS a mis à jour la forte recommandation pour le Baricitinib chez les patients atteints de COVID-19 sévère et critique, reflétant que les bloqueurs des récepteurs de l'IL-6 et le Baricitinib peuvent être administrés ensemble.

Les résultats d'une étude menée par Villaescusa et al., confirment que l'administration de Siltuximab régule à la baisse les niveaux d'IL-6, réduisant ainsi le processus inflammatoire chez les patients COVID-19 atteints d'une maladie respiratoire sévère. (173)

1.3.5- Inhibiteurs de la Janus kinase (JAK) :

A- Baricitinib :

Le Baricitinib est un inhibiteur sélectif oral de Janus kinase (JAK) 1 et JAK 2 actuellement indiqué pour les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère. Il était considéré comme un traitement potentiel du COVID-19 en raison de son effet inhibiteur sur l'endocytose du SARS-CoV-2 in vitro et sur la voie de signalisation intracellulaire des cytokines qui provoquent l'état hyperinflammatoire d'apparition tardive qui entraîne une maladie grave. (174,175) Une étude rétrospective observationnelle multicentrique portant sur 113 patients hospitalisés atteints de pneumonie au COVID-19 ayant reçu du Baricitinib associé à du lopinavir/ritonavir (bras Baricitinib, n=113) ou de l'hydroxychloroquine et du lopinavir/ritonavir (bras contrôle, n=78) a rapporté une amélioration significative de l'état clinique symptômes et le taux de mortalité à 2 semaines dans le bras Baricitinib par rapport au bras contrôle. Les résultats de l'essai ACTT-2, un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo évaluant le Baricitinib plus le remdesivir chez des patients adultes hospitalisés atteints de COVID-19. (176) Le Baricitinib, en association avec le remdesivir, a été approuvé pour une utilisation clinique chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 dans le cadre d'un EUA délivré par la FDA.

Concernant son utilisation concomitante avec les antagonistes des récepteurs de l'IL-6 (Tocilizumab ou Sarliumab), ces médicaments peuvent désormais être combinés, en plus des corticoïdes chez les patients atteints de COVID-19 sévère ou critique. (133)

B- Ruxolitinib :

Le Ruxolitinib, inhibiteur sélectif oral de JAK 1 et 2, est indiqué dans le traitement des troubles myéloprolifératifs, la polycythémie vraie et la GVHD résistante aux stéroïdes. (177) Semblable au Baricitinib, il a été supposé avoir un effet inhibiteur sur la voie de signalisation intracellulaire des cytokines, ce qui en fait un traitement potentiel contre le COVID-19. Les résultats d'un petit essai prospectif multicentrique randomisé contrôlé de phase 2 évaluant l'efficacité et l'innocuité du Ruxolitinib n'ont rapporté aucune différence statistique par rapport à la norme de soins. Cependant, la plupart des patients ont démontré une amélioration significative du scanner thoracique et une récupération plus rapide de la lymphopénie. (178) Un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo a montré que l'utilisation du Ruxolitinib 5 mg deux fois par jour n'a montré aucun bénéfice dans la population globale de l'étude. Un échantillon plus important est nécessaire pour déterminer l'importance clinique des tendances pour une efficacité accrue dans les sous-groupes de patients. (179)

C- Tofacitinib :

Le Tofacitinib est un autre inhibiteur sélectif oral de JAK 1 et JAK3 qui est indiqué pour la polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique modérée à sévère. (180) Compte tenu de son effet inhibiteur sur la cascade inflammatoire, on a émis l'hypothèse que son utilisation pourrait améliorer les lésions pulmonaires induites par

l'inflammation virale chez les patients atteints de COVID-19 sévère. Les résultats d'un petit essai contrôlé randomisé qui a évalué l'efficacité impliquant 289 patients randomisés pour recevoir du Tofacitinib ou un placebo ont montré que le Tofacitinib entraînait un risque plus faible d'insuffisance respiratoire ou de décès. (181)

1.3.6- Inhibiteurs de la tyrosine kinase :

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton tels que l'**Acalabrutinib**, l'**Ibrutinib**, le **Rilzabrutinib** sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase qui régulent la signalisation et l'activation des macrophages actuellement approuvés par la FDA pour certaines hémopathies malignes. Il est proposé que l'activation des macrophages se produise pendant la réponse immunitaire hyperinflammatoire observée dans le COVID-19 sévère. Les résultats d'une petite étude hors AMM de 19 patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère qui ont reçu de l'Acalabrutinib ont mis en évidence le bénéfice clinique potentiel de l'inhibition de la BTK. (182) Des essais cliniques sont en cours pour valider l'efficacité réelle de ces médicaments dans les cas graves de COVID-19.

1.3.7- Azithromycine :

L'azithromycine est un macrolide à effets immunomodulateurs liés à l'induction d'INF. Elle peut être utilisée dans certaines affections respiratoires dans le long cours. Elle semble également avoir des effets antiviraux in vitro, qui ne sont pas encore prouvés.

L'option thérapeutique Chloroquine-Azithromycine a été évaluée par plusieurs travaux dans la prise en charge du COVID-19 par une négativation rapide de la RT-PCR. (183)

Le 17 décembre 2020, l'OMS a recommandé de ne pas utiliser l'hydroxychloroquine ou la chloroquine vu que les études ont montré que leur utilisation ne permet pas de réduire la mortalité ou la ventilation mécanique ainsi que la durée d'hospitalisation.

Des preuves comparant l'utilisation de l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine vs la chloroquine seule ont été examinées. Il s'est révélé qu'il n'y avait aucune preuve de l'ajout de l'azithromycine a modifié l'effet de l'hydroxychloroquine pour n'importe quel résultat. Ainsi que l'utilisation de l'hydroxychloroquine peut empêcher l'utilisation d'autres médicaments allongeant également l'intervalle QT, tels que les fluoroquinolones et l'azithromycine. (133)

1.4- Supplémentation en vitamines et en minéraux :

1.4.1- Vitamine D :

La vitamine D est une hormone stéroïde, produite de manière endogène sous l'effet du rayonnement ultraviolet sur la peau ou disponible à partir de sources alimentaires exogènes ou de compléments alimentaires. Certaines revues récentes ont démontré certaines voies par lesquelles la vitamine D diminue le risque d'infections microbiennes. (184–187) Une étude a également soutenu le rôle possible de la vitamine D dans la diminution du risque d'infections au COVID-19 et de mortalité (188).

L'une des principales manifestations de l'infection grave par le SARS-CoV-2 est la lymphopénie (114). Dans les modèles de souris et dans les lignées cellulaires humaines, la vitamine D a exercé une activité dans le tissu pulmonaire et joué des effets protecteurs sur la pneumonie interstitielle

expérimentale (189). Plusieurs études in vitro ont démontré que la vitamine D joue un rôle important dans « l'homéostasie respiratoire » locale, soit en stimulant l'exposition de peptides antimicrobiens, soit en interférant directement avec la réplication des virus respiratoires (190). L'insuffisance en vitamine D peut donc être impliquée dans le SDRA et l'insuffisance cardiaque (191) et ce sont les manifestations de sujets COVID-19 gravement malades.

Dans une méta-analyse, la supplémentation en vitamine D s'est avérée sûre et efficace pour prévenir les infections aiguës des voies respiratoires (192). Dans la même étude, une analyse de sous-groupe a indiqué que l'apport quotidien ou hebdomadaire de vitamine D (sans doses de bolus supplémentaires) a montré des effets protecteurs contre les infections aiguës des voies respiratoires, en particulier chez les personnes présentant une carence en vitamine D. Dans des essais contrôlés randomisés, il a été démontré que la supplémentation en vitamine D réduisait le risque de maladies respiratoires (193,194). Un essai contrôlé par placebo avec 5660 sujets a montré que la supplémentation en vitamine D réduit significativement le risque d'infections des voies respiratoires (195). Une revue comprenant cinq études cliniques a rapporté que les infections des voies respiratoires étaient significativement plus faibles dans le groupe de supplémentation en vitamine D que dans le groupe témoin (196). Une autre étude comprenait 25 essais contrôlés randomisés, avec 10 933 participants au total de 14 pays différents, ont indiqué les effets bénéfiques de la supplémentation en vitamine D pour réduire le risque d'au moins une infection aiguë des voies respiratoires (192).

En conclusion, dans les essais randomisés et la méta-analyse, il a été démontré que la supplémentation en vitamine D a des effets protecteurs contre les infections des voies respiratoires ; par conséquent, les personnes qui présentent un risque plus élevé de carence en vitamine D pendant cette pandémie mondiale devraient envisager de prendre des suppléments de vitamine D pour maintenir le 25(OH)D circulant à des niveaux optimaux (75 à 125 nmol/L).

1.4.2- Vitamine C :

L'acide ascorbique, un nutriment hydrosoluble au potentiel antioxydant, est un complément largement utilisé de nos jours. Chez l'homme, des essais précliniques indiquent que la vitamine C améliore l'immunorégulation et les résultats de l'inflammation en empêchant la libération de cytokines pro-inflammatoires, en contrôlant les espèces réactives de l'oxygène et en défendant les cellules hôtes (197,198). Ces effets, associés à une faible toxicité, ont motivé des recherches récentes visant à ajouter de la vitamine C intraveineuse à forte dose au traitement régulier des patients atteints de maladies graves, telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (199), la septicémie (199,200) et chirurgie cardiaque (201). Kumari et al. (202), ont montré que le traitement par la vitamine C par voie intraveineuse chez les patients atteints de COVID-19 n'a pas non plus réussi à réduire la mortalité et la nécessité d'une ventilation mécanique entre les thérapies [50 mg/kg/jour ; N = 75] et le groupe témoin [N = 75] ; cependant, ils ont constaté que la thérapie à la vitamine C permettait aux patients atteints de COVID-19 un séjour hospitalier plus court, et ces patients sont devenus asymptomatiques plus tôt par rapport aux patients utilisant uniquement le traitement standard

Actuellement, plus de 60 essais en cours étudient le SARS-CoV-2 et le traitement à l'acide ascorbique par voie orale et/ou intraveineuse, dont vingt-quatre ont commencé le recrutement des participants et 15 sont déjà terminés.

1.4.3- Zinc : (22,203)

L'investigation du traitement au zinc est rationnelle dans le COVID-19 car les concentrations réduites de zinc semblent fréquentes chez les patients atteints de COVID-19 et en raison de la réponse protectrice du zinc sur la réplication virale. Le zinc régule la réponse immunitaire via la production de globules blancs et d'anticorps. Des études récentes ont indiqué que l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)-2 est modulée par la sirtuine 1 (SIRT1) et que le zinc réduit la réponse de SIRT1 ; par conséquent, la modulation de SIRT1 par le zinc pourrait réduire l'expression de l'ACE-2 et enfin l'entrée virale dans la cellule. La recherche en culture cellulaire a également révélé que le zinc peut restreindre l'ARN polymérase du SARS-CoV-1 et le traitement protéolytique des polyprotéines dans les virus à ARN. De plus, une carence en zinc réduit la production d'anticorps et élève les biomarqueurs pro-inflammatoires. Le plus pertinent est le fait qu'un faible taux sérique continu de zinc a été inversement corrélé à la mortalité par septicémie et lié à une septicémie récurrente, soulignant la valeur de l'approche du zinc dans le traitement du COVID-19, ce qui pourrait conférer à ce métal une fonction pour éviter l'entrée du virus dans les cellules et diminuer la virulence du SARS-COV-2.

Une hypothèse a été émise que le déficit temporaire en zinc qui se produit dans l'infection au COVID-19 pourrait produire un état hyperinflammatoire. D'autre part, la réponse anti-inflammatoire du zinc a été mise en évidence par la

restriction de la réponse de la kinase IkappaB, la modulation de la fonction des lymphocytes T et la signalisation NF-κB avec une diminution simultanée des concentrations de biomarqueurs pro-inflammatoires. De plus, la thérapie au zinc est suggérée pour diminuer les cytokines inflammatoires (IL-1 et IL-6), un événement qui pourrait améliorer la réponse IFN protectrice de type I dans le COVID-19.

1.5- Anticoagulants : (204,205)

L'infection par le SARS-CoV-2 s'est accompagnée d'un dérèglement de la cascade de coagulation entraînant une thromboinflammation et une thrombose. Le profil de coagulation doit être examiné et si nécessaire, le traitement avec des anticoagulants doit être commencé tôt dans le traitement, conformément aux directives standard, afin de prévenir les complications de la maladie.

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 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).

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

2- Les protocoles internationaux et nationaux retenus :

2.1- Lignes directives de l’OMS :

Des lignes directives concernant les produits thérapeutiques utilisés dans le traitement de la Covid-19 sont émises régulièrement par l’OMS, avec une dernière mise à jour publiée le 16 septembre 2022 faisant d’elle la 12^{ème} version de ces recommandations. (133)

La **figure 21** ci-dessous illustre les nouvelles recommandations de cette 12^{ème} version :

- Une recommandation conditionnelle pour le Remdesivir chez les patients atteints de COVID-19 sévère, et une recommandation conditionnelle contre l’utilisation du remdesivir chez les patients présentant un COVID-19 critique ;

- Concernant l'utilisation concomitante d'inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 (Tocilizumab ou Sarliumab) et de l'inhibiteur de JAK Baricitinib, ces médicaments peuvent désormais être associés, en plus de la corticothérapie, chez les patients atteints de COVID-19 sévère ou critique ;

- Des recommandations fortes contre l'utilisation du Sotrovimab et du Casirivimab-Imdevimab chez les patients atteints de COVID-19, remplaçant les recommandations conditionnelles précédentes pour leur utilisation.

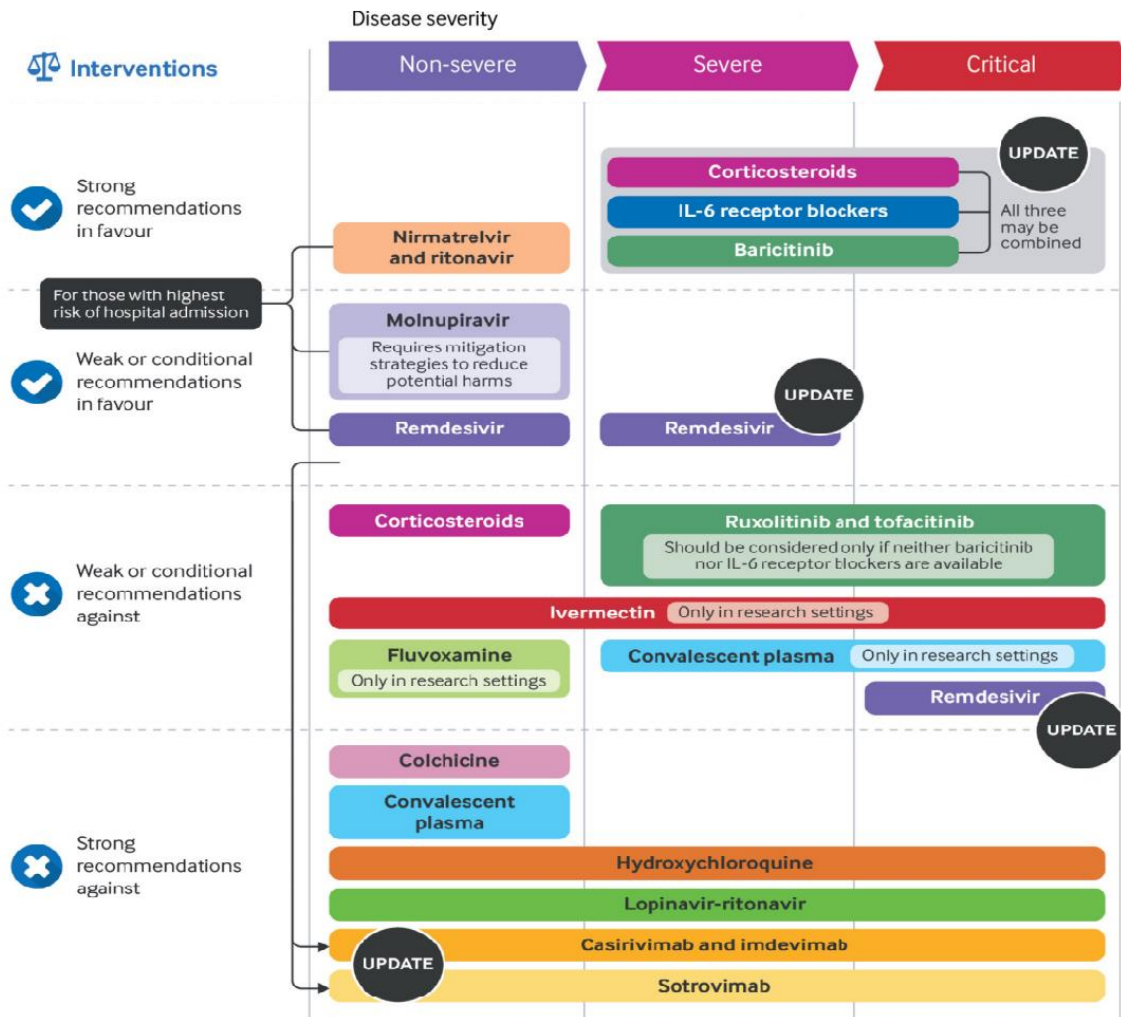


Figure 22 : Les dernières Recommandations de l’OMS sur les médicaments contre la COVID-19 (206)

Pour déterminer les thérapeutiques à couvrir, l'OMS prend en compte de multiples facteurs, notamment l'étendue des données disponibles pour étayer les recommandations, et juge si et quand des données supplémentaires sont nécessaires. La **figure 22** ci-dessous montre les autres thérapeutiques en cours pour cette directive évolutive de l'OMS, aussi communiquée par le portail de l'OMS. Chaque point représente une semaine de temps.

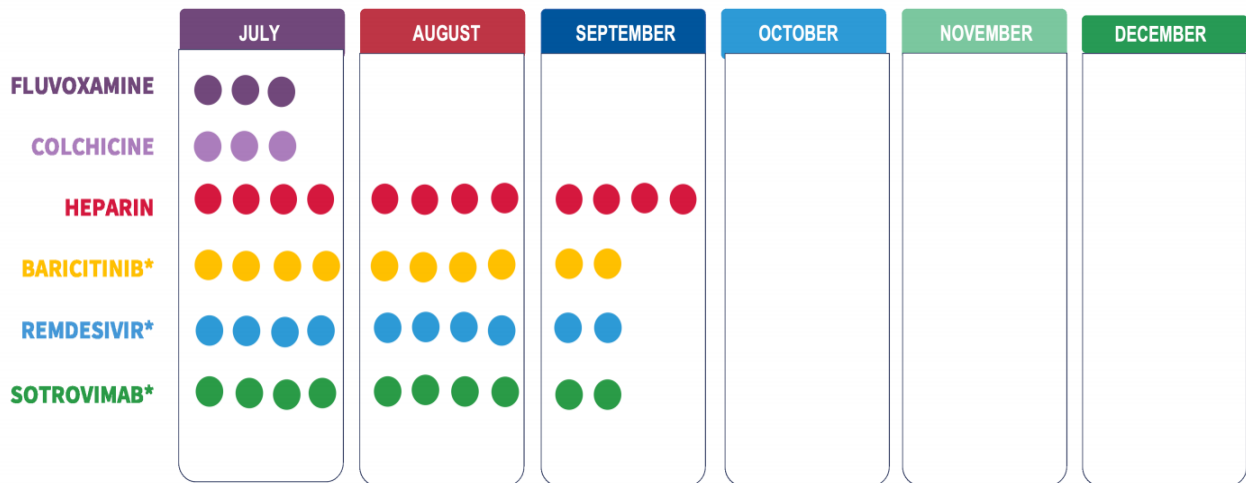


Figure 23 : Traitements contre la COVID-19 en cours d'évaluation dès le 31 août 2022 (133)

2.2- Mesures à l'échelle national :

Un comité technique et scientifique consultatif a été mis en place par le Ministère de la Santé, afin d'élaborer des protocoles adaptés continuellement à l'évolution épidémiologique de cette crise sanitaire. Son premier protocole remonte au 23 Mars 2020 (**figure 23**).

Traitement de première intention :

Chloroquine 500 mg X 2/j, pendant 10 jours

Ou

Sulfate d'hydroxy-chloroquine 200 mg X 3/j pendant 10 jours

En association avec l'Azithromycine: 500 mg à J1, puis 250 mg /jour de J2 à J7.

Traitement de deuxième intention :

Lopinavir/Ritonavir : 400mg X 2/j, pendant 10 jours

Antibiothérapie :

Non systématique, indiquée si surinfection bactérienne.

Amoxicilline + acide clavulanique, 3g par jour

Ou

Moxifloxacine 400mg/j en une seule prise

Ou

Levofloxacine 500 mg/j en une seule prise

Héparine à bas poids moléculaire : Si alitement.

Figure 24 : Protocole thérapeutique national de prise en charge de la COVID-19, datant du 23 mars 2020 (207)

Le dernier protocole national (Figure 22), toujours en vigueur, date du janvier 2022, et inclut l'administration du Molnupiravir qui est utilisé en cas de présence d'un facteur de risque (Annexe 1).

Il est à noter que l'hydroxychloroquine et l'Azithromycine n'ont pas de place chez les patients hospitalisés et dont la symptomatologie évolue depuis plus d'une semaine.



PROTOCOLE NATIONAL THERAPEUTIQUE Covid-19 (y compris pour la femme enceinte et allaitante)

Version janvier 2022

			J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21
EN AMBULATOIRE & EN MEDECINE DE VILLE : PATIENT STABLE NE NECESSITANT PAS D'OXYGENE ET EN DEHORS DE TOUTES COMPLICATIONS																							
TRAITEMENT INITIAL	Traitement de base	HYDROXYCHLOROQUINE 200 mg x 2	ECG et bilan biologique non indispensables																				
		AZITHROMYCINE 500 mg																					
		AZITHROMYCINE 250 mg ZINC 45 mg																					
	Si facteur de risque de gravité	MOLNUPIRAVIR 800mg x 2	C.f Fiche technique pour les indications et les précautions																				
	Traitement adjuvant	VITAMINE C 1000 mg x 2 VITAMINE D 100.000 UI																					
Si alitement, IMC > 30 kg/m ² , Cancer actif ou antécédents de MTEV*	ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	En une dose de charge HBPM** (i.e Enoxaparine ou équivalent 100 UI/kg/j en sous cutané)																					
SUIVI MEDICAL			Par le médecin traitant ou par suivi téléphonique via la cellule de veille COVID																				
EN MILIEU HOSPITALIER : SPO2 < 92 % ; TROUBLES DE LA CONSCIENCE ; DÉCOMPENSATION D'UNE MALADIE CHRONIQUE ; DÉTRESSE VITALE																							
TRAITEMENT DE LA PHASE INFLAMMATOIRE	OXYGÈNE (L/min) si SpO ₂ < 92%	0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10.....>10..... Lunettes d'O ₂ Masque à haute concentration O ₂ à haut débit – VNI – Ventilation mécanique																					
	CORTICOÏDES (SI besoin en O ₂ et/ou CRP ≥ 70 mg/L + surveillance glycémie)	Durée de traitement 5 à 10 jours Déxaméthasone 6mg/jour ou Méthylprednisolone 20 mg x 2/jour ou Prednisone 40 mg/jour ou Hydrocortisone 150 mg/jour																					
	ANTIBIOTIQUES (Surinfection bactérienne)	Persistence de la fièvre, crâchats purulents, PNN et Procalcitonine élevés ou absence d'amélioration clinique Amoxicilline - Acide Clavulanique ou Fluoroquinolone anti-pneumococcique (Lévofloxacine)																					
	ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	Systématique en hospitalisation (HBPM** ou HNF si ClCr < 15 ml/min) relais par AOD à la sortie pendant 30 jours sauf contre-indication																					
	ANTICOAGULANTS (Dose curative)	Si D-Dimères > 3000 ng/mL, Fibrinogène > 8 g/L, ECMO, CRP > 150 mg/L, Cancer actif ou Antécédents de MTEV																					
	ANTI INTERLEUKINES (Orage cytokinique)	TOCILUZIMAB (perfusion intraveineuse lente / 400 mg (adulte) / 1 seule fois) OU ANAKINRA (100 mg en sous cutané / 1 fois par jour pendant 07 jours)																					

* Maladie Thrombo-Embomlique Veineuse

** Héparine à Bas Poids Moléculaire

Le traitement se fait au cas par cas selon le terrain et le degré de gravité clinique.

Figure 25 : Protocole thérapeutique national de prise en charge de la COVID-19, 3^{ème} mise à jour. (208)

VI.PREVENTION :

Au Maroc, le premier cas de COVID-19 a été officiellement enregistré le 2 mars 2020. Dès lors, une course contre la montre s'est déchaînée dans le royaume pour contenir la pandémie et éviter de vivre le scénario catastrophe qui régnait en Espagne, en France ou en Italie, pays où les structures sanitaires étaient complètement surchargées en raison de l'ampleur de la pandémie. Jusqu'au 3 Janvier 2023, 1 271 671 cas ont été enregistrés, dont 16 295 décès. (209)

Le média marocain avait joué un rôle crucial dans la sensibilisation et la prévention du COVID-19 en diffusant des informations importantes et en sensibilisant le public au virus. Cela a été particulièrement important dans les premiers stades de la pandémie, lorsque l'on savait peu de choses sur le virus et son mode de propagation.

Les médias du monde entier se sont efforcés de fournir des informations précises et actualisées sur la propagation du virus, ainsi que les dernières recherches et recommandations des responsables de la santé publique. Cela a permis de dissiper les rumeurs et la désinformation qui se propageaient rapidement sur les médias sociaux et d'autres plateformes. En outre, les médias ont joué un rôle important en mettant en lumière les expériences des personnes et des communautés touchées par la pandémie, notamment les histoires d'héroïsme, de résilience et de perte. Cela a permis d'attirer l'attention sur le coût humain de la pandémie et sur l'importance de poursuivre les efforts pour contrôler sa propagation.

1-Prévention individuelle :

1.1- Nettoyage et désinfection :

Les zones fréquemment touchées telles que les tables de chevet et les poignées de porte doivent être désinfectées quotidiennement avec un désinfectant ménager ordinaire contenant une solution d'eau de Javel diluée (c'est-à-dire 1 volume d'eau de Javel pour 99 volumes d'eau). Pour les surfaces qui ne peuvent pas être nettoyées avec de l'eau de Javel, de l'éthanol à 70 % peut être utilisé. Les toilettes et les salles de bains doivent être nettoyées et désinfectées avec une solution d'eau de javel diluée (une partie d'eau de Javel pour 9 parties d'eau pour obtenir une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5 %). Des gants jetables doivent être utilisés lors du nettoyage ou de la manipulation de surfaces, de vêtements ou de linge souillés de liquides organiques. Tous les articles contaminés jetables usagés doivent être placés dans un contenant doublé avant de les jeter avec les autres déchets ménagers. Les vêtements, les draps, les serviettes de bain et les serviettes doivent être nettoyés avec de l'eau et du savon à lessive ordinaires ou lavés en machine à 60-90 °C avec un détergent à lessive courant (210).

1.2- Le port de masque :

Le masque doit être bien porté, couvrant le nez et la bouche, et renouvelé toutes les 4 heures. Il s'agit d'un moyen incontournable pour limiter la transmission du virus.

On distingue 3 types de masques :

- Le masque médical ou chirurgical : empêche la projection de sécrétions ou de salive pouvant contenir des particules virales. Il contient une couche imperméable qui protège le porteur du masque du risque d'exposition aux fluides biologiques.

- Masque de protection respiratoire : il protège le porteur contre l'inhalation des gouttelettes ou particules virales en suspension dans l'air. Il s'agit des masques FFP1, FFP2 et FFP3.
- Le masque grand public : c'est un masque non médical, composé simplement de tissu, son efficacité est plus faible que les autres types de masques.

1.3- La quarantaine :

La quarantaine est l'un des outils les plus anciens et les plus efficaces de contrôle des épidémies de maladies transmissibles. La quarantaine des personnes est la restriction des activités ou la séparation des personnes qui ne sont pas malades mais qui peuvent avoir été exposées à un agent infectieux ou à une maladie, dans le but de surveiller leurs symptômes et d'assurer la détection précoce des cas.

Les études disponibles dans la littérature déclarent que la quarantaine est la méthode la plus efficace pour réduire à la fois le nombre d'infectés et de morts (211,212). Dans un modèle mathématique réalisé sur la propagation du COVID-19 en Italie, il a été démontré que sans règles de quarantaine strictes, la pandémie ne pouvait pas être contrôlée et que le nombre de cas secondaires augmentait proportionnellement à la taille des ménages. Selon la simulation, si le ménage est composé de 2 personnes et qu'une quarantaine complète a été mise en place, les cas secondaires attendus sont de 3 dans la période de 14 jours ; avec un ménage de 6, ce nombre passe à 16 (213).

1.4- Alimentation saine : (214)

Un guide en matière de nutrition durant la pandémie de COVID-19, a été élaboré par notre ministre de santé Pr. Khalid AIT TALEB en collaboration avec les sociétés savantes et les membres du Comité Scientifique, Technique et Consultatif de Nutrition, afin d'améliorer le statut nutritionnel des individus pour mieux faire face à cette situation sanitaire liée au COVID-19.

Ce guide déclare l'importance d'un apport adéquat en énergie et en protéines dans l'alimentation quotidienne doit être assuré afin de prévenir et de renforcer le système immunitaire, ceci en respectant les besoins requis pour chaque genre et chaque tranche d'âge.

Une hydratation suffisante en eau, tisanes sans sucre ajouté, thé sans sucre et soupes est fortement recommandé.

L'apport en aliments favorisant la réduction des niveaux de facteurs inflammatoires dans l'organisme a aussi été recommandé tels que les oignons, baies, raisins, agrumes et tomates. Cependant la consommation des fast-foods et des viandes transformées, des aliments à quantité excessive en sucre, des chips, les céréales raffinées a été déconseillée.

D'autres comportements et pratiques étaient déclarés importants pour renforcer le système immunitaire :

- Eviter le stress, l'anxiété et la colère ;
- Eviter l'automédication ;
- Avoir un sommeil réparateur ;
- Pratiquer une activité physique quotidiennement.

Does

1. Hand Wash and wear gloves while picking any items from outside
2. Keep Distance at least one meter
3. Self Quarantine is appreciable
3. Wear Mask
4. Keep disinfectant while moving outside

Do not

1. Prohibit Mass Gathering
2. Travelling in public transport port is too risky
3. Avoid close contact with people
4. Don't eat uncooked food

Figure 26 : Contrôle et mesures de prévention du SARS-CoV-2. (215)

1.5- Phytothérapie :

Durant cette pandémie, la plupart des marocains avaient recours aux recettes grand-mères en utilisant différentes plantes médicinales afin de se prévenir contre le SARS-CoV-2.

Le tableau ci-dessous montre les plantes médicinales les plus utilisées durant cette période.

Tableau IV : Les plantes médicinales les plus utilisées contre le covid-19 dans le foyer marocain.

<u>Nom scientifique</u>	<u>Nom vernaculaire</u>	<u>Famille</u>
<u><i>Syzygium aromaticum</i></u>	<u>Clou de girofle</u> <u>القرنفل</u>	<u>Myrtaceae</u>
<u><i>Oreganum syriacum</i></u>	<u>Thym</u> <u>الزعتر</u>	<u>Lamiaceae</u>
<u><i>Artemisia annua</i></u>	<u>Armoise</u> <u>الشيح</u>	<u>Asteraceae</u>
<u><i>Glycyrrhiza glabra</i></u>	<u>Réglisse</u> <u>عرق السوس</u>	<u>Fabaceae</u>

Il a été démontré que l'huile essentielle de clou de girofle et l'eugénol dérivés de *S. aromaticum* possèdent des effets analgésiques, anesthésiques et antiseptiques utiles et sont donc couramment utilisés en dentisterie. En plus de cela, ils ont montré une efficacité anti-inflammatoire contre les macrophages murins en supprimant la production de cytokines pro-inflammatoires. (216)

Selon Saab et al., l'huile essentielle d'*Oreganum syriacum*, obtenue par des feuilles fraîches, est caractérisée par le p-myrcène (6,80%), le trans-ocymène (13,54%), le thymol (53,24%), le carvacrol (13,45%), et où le thymol (53,24%) et le carvacrol (13,45%) pourraient être de précieux candidats comme anti-SARS-CoV-2/Covid-19 potentiels. (217)

Une étude a révélé que la combinaison des propriétés biologiques d'*A. annua*, action sur différentes voies de signalisation et protéines cibles, et une approche de thérapie combinée multi-médicaments peut inhiber de manière synergique le SARS-CoV-2 et aider au traitement du COVID-19. En outre, *A. annua* peut moduler la réponse immunitaire de l'hôte pour mieux combattre l'infection. (218)

L'intérêt de l'extrait de réglisse pour prévenir ou traiter le COVID-19 est également justifié par ses actions anti-inflammatoires et antiallergiques, qui ont été attribuées à l'activité de type corticostéroïde de la Glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétinique. La réglisse a été utilisée pour traiter la toux sèche et les maladies pulmonaires obstructives chroniques en raison de la capacité de GR à réduire les spasmes trachéaux induits par l'histamine et de ses propriétés antitussives et expectorantes. (219)

2-Prévention collective :

Le Tableau ci-dessous montre quelques mesures adoptées par le Royaume du Maroc pour minimiser l'incidence de l'infection par le SARS-CoV-2 au fil de temps.

Tableau V : Chronogramme des grandes mesures adoptées par le Royaume du Maroc. (220)

Chronogramme des grandes mesures adoptées par le Royaume du Maroc	
02/03/2020	Enregistrement du 1 ^{er} cas
05/03/2020	Enregistrement du 2 ^{ème} cas - Interdiction des rassemblements de plus de 1000 personnes
09/03/2020	Suspension des vols Maroc- Italie
10/03/2020	1 ^{er} décès - Suspension des liaisons maritimes Maroc –Italie
11/03/2020	Création du comité de veille économique
13/03/2020	Suspension des cours au niveau des établissements scolaires et universitaires
14/03/2020	Interdiction de tous les rassemblements publics de plus de 50 personnes
15/03/2020	Suspension des vols internationaux - Création du fonds spécial pour la gestion de la pandémie
16/03/2020	Fermetures des lieux publics (cafés, restaurants, salles de sports, salles de cinéma, mosquées...)
17/03/2020	Fixation à 50 % de la capacité maximale des moyens de transport publiques
20/03/2020	Déclaration de l'état d'urgence sanitaire du 20 mars au 20 avril
21/03/2020	Interdiction de déplacement entre les villes - Suspension des lignes ferroviaires
22/03/2020	Suspension de la distribution de la presse papier
24/03/2020	Publication du bulletin officiel relatif à l'état d'urgence sanitaire
05/04/2020	Grace Royale au profit de 5654 détenus
07/04/2020	Instauration du port obligatoire des masques
18/04/2020	Prolongation de l'état d'urgence sanitaire au 20 Mai2020
23/04/2020	Interdiction des déplacements nocturnes durant tout le mois de Ramadan de 19H00 à 05H00 sauf pour les personnes exerçant dans les secteurs indispensables et vitaux

2.1- Distanciation sociale/physique : (210)

La distanciation sociale est conçue pour réduire les interactions entre les personnes d'une communauté plus large, dans laquelle les individus peuvent être infectieux mais n'ont pas encore été identifiés, donc pas encore isolés (221). Comme les maladies transmises par les gouttelettes respiratoires nécessitent une certaine proximité des personnes, la distanciation sociale des personnes réduira la transmission.

Les exemples de distanciation sociale incluent la fermeture d'écoles ou d'immeubles de bureaux et la suspension de marchés publics, et l'annulation de rassemblements. Les lieux de travail sont également l'une des zones à haut risque de transmission de la COVID-19. Par conséquent, le travail à domicile a été encouragé si possible. Dans les lieux de travail où le travail à domicile n'est pas possible, le respect des recommandations de l'OMS reste assez important.

2.2- Dépistage :

Dans les établissements de soins de longue durée, des tests viraux en série pour l'infection par le SARS-CoV-2 sont recommandés pour identifier rapidement les cas et isoler les personnes infectées, mettre les contacts en quarantaine et prévenir les épidémies (222,223). Des stratégies similaires ont été utilisées dans d'autres contextes collectifs, tels que les cités universitaires. Certains ont suggéré une utilisation plus large des tests en série comme mesure afin de ralentir la transmission communautaire (224,225).

2.3- Vaccination :

Outre l'importance d'imposer des mesures de santé publique et de contrôle des infections pour prévenir ou réduire la transmission du SARS-CoV-2, l'étape la plus cruciale pour contenir cette pandémie mondiale est la vaccination pour prévenir l'infection par le SARS-CoV-2 dans les communautés du monde entier assurant ainsi un contrôle et une prévention à long terme. Les efforts extraordinaires des chercheurs cliniques du monde entier au cours de cette pandémie ont abouti au développement de nouveaux vaccins contre le SARS-CoV-2 à une vitesse sans précédent pour contenir cette maladie virale qui a dévasté les communautés du monde entier. La vaccination déclenche le système immunitaire conduisant à la production d'anticorps neutralisants contre le

SARS-CoV-2. Selon le tableau de bord de l'OMS sur le coronavirus (COVID-19), plus de 13 milliards de doses de vaccins ont été administrées à ce jour. Pour développer un vaccin, il existe 3 approches : (226)

. **L'approche du microbe entier** où on utilise un virus ou une bactérie entiers. Dans cette catégorie, on peut noter les vaccins inactivés, les vaccins vivants atténués et les vaccins à vecteur viral.

. **L'approche par sous-unités** où uniquement les parties du germe qui activent le système immunitaire sont utilisés.

. **L'approche génétique** où le matériel génétique fournissant les instructions pour fabriquer des protéines spécifiques plutôt que le virus entier est utilisé, que ça soit un ADN ou ARN.

La **figure 26** ci-dessous montre les sept stratégies étudiées en vue de la création de vaccins contre la COVID-19.

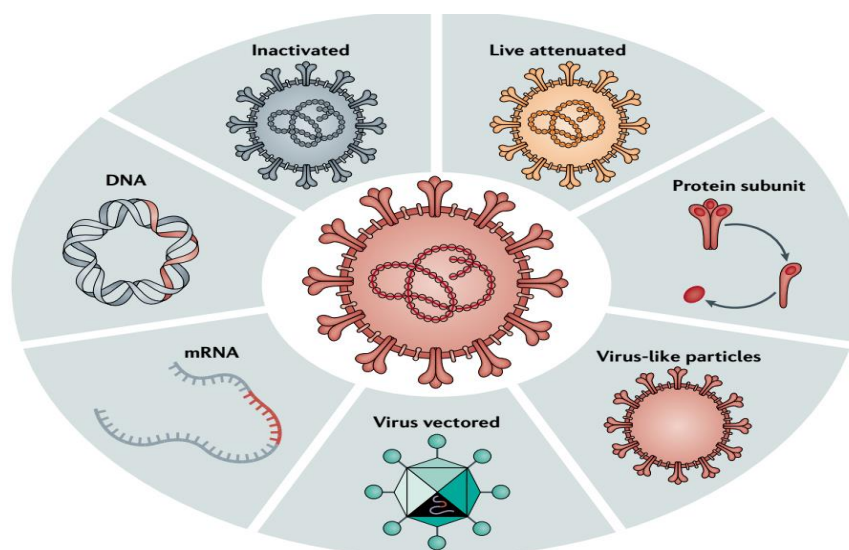


Figure 27 : Les stratégies envisagées dans le développement de vaccins contre la COVID-19. (227)

Au 12 janvier 2022, les vaccins suivants ont obtenu EUL : (228,229)

- Le vaccin **Pfizer/BioNTech Comirnaty**, 31 décembre 2020.
- Les vaccins **SII/COVISHIELD** et **AstraZeneca/AZD1222**, 16 février 2021.
- Le vaccin **Janssen/Ad26.COV 2.S** développé par Johnson & Johnson, 12 mars 2021.
- Le vaccin **Moderna COVID-19 (ARNm 1273)**, 30 avril 2021.
- Le vaccin **Sinopharm COVID-19**, 7 mai 2021.
- Le vaccin **Sinovac-CoronaVac**, 1 juin 2021.
- Le vaccin **Covovax (NVX-CoV2373)**, 17 décembre 2021.
- Le vaccin **Nuvaxovid (NVX-CoV2373)**, 20 décembre 2021.
- Le vaccin **Ad5-nCoV** développé par CanSinoBio.
- Le vaccin **COVAXIN** développé par Bharat Biotech en Inde.

Depuis le 28 janvier 2021, le Maroc était le premier pays africain à commencer une campagne de vaccination de masse contre le COVID-19 avec comme objectif l'atteinte d'une immunité collective. Jusqu'au 3 janvier 2023, les bénéficiaires de la vaccination sont au nombre de :

- 24 918 078 personnes pour une première dose ;
- 23 418 857 pour une deuxième dose ;
- 6 868 642 pour une troisième dose ;
- 58 371 pour une quatrième dose.

Dans cette partie seront traités uniquement les vaccins ayant été utilisé au sein du territoire marocain, qui sont au nombre de quatre.

2.3.1- Vaccins à base d'adénovirus :

2.3.1.1- Le vaccin AstraZeneca : (230,231)

Cette séquence d'adénovirus AZD1222, Vaxzevria* est un vaccin recombinant à vecteur adéroviral ChAdOx1 qui est une version modifiée d'un adénovirus de chimpanzé. Tout comme Covishield* utilisé en Inde, Vaxzevria* a été approuvé au Brésil et autorisé pour une utilisation d'urgence dans des dizaines de pays. Le vaccin AstraZeneca étant un vaccin à adénovirus est beaucoup plus robuste que les vaccins à ARNm. L'ADN n'est pas aussi fragile que l'ARN, et l'enveloppe protéique résistante de l'adénovirus aide à protéger le matériel génétique à l'intérieur. Conçu par l'Université d'Oxford et produit par l'industrie anglo-suédoise AstraZeneca, Vaxzevria* a un avantage certain dans son mode de stockage. En fait, il suffit de le réfrigérer et non de le congeler. En conséquence, il peut se conserver au moins six mois lorsqu'ils sont réfrigérés à 2–8 °C.

2.3.1.2- Le vaccin Janssen :

Cette séquence d'adénovirus Ad26.COV2.S synthétisée par Johnson & Johnson sous le nom de recherche JNJ-78436735 est disponible aux États-Unis, dans l'Union européenne, au Canada, au Maroc et dans de nombreux autres pays, et approuvé pour une utilisation d'urgence. En février 2021, la FDA a accordé une autorisation d'utilisation d'urgence pour le vaccin de Janssen, devenant ainsi le troisième vaccin contre le coronavirus Sars-CoV-2 disponible aux États-Unis. Cependant, l'industrie a été rapidement tourmentée par des problèmes de fabrication, des effets secondaires qui ont conduit le gouvernement des États-Unis de recommander que les deux vaccins à ARNm autorisés, soient préférés à ceux de Janssen (232). Le 5 mai 2022, à la suite de

plusieurs cas de thrombocytopénie, la FDA a limité l'utilisation du vaccin Janssen aux personnes de 18 ans et plus pour lesquelles d'autres vaccins contre la COVID-19 autorisés ou approuvés sont inabordables ou cliniquement inappropriés. (233)

2.3.2- Vaccins inactivés :

2.3.2.1- Le vaccin Sinopharm :

Ce vaccin également appelé BBIBP-CorV (cellules Vero), est fabriqué par l'Institut des produits biologiques de Pékin et le groupe pharmaceutique chinois Sinopharm. Il demeure le principal vaccin utilisé en Chine, à Bahreïn et aux Émirats arabes unis, et a été autorisé pour une utilisation d'urgence dans plusieurs autres pays notamment au Maroc (234). À l'été 2020, bien avant la fin de l'essai de phase 3, le gouvernement chinois a accordé à Sinopharm une autorisation d'utilisation d'urgence. L'étude de phase 3 débutera aux Émirats arabes unis en juillet 2020 et au Maroc et au Pérou le mois suivant (235). Le 14 septembre 2021 les Émirats arabes unis donnent à leur tour une approbation d'urgence pour le vaccin Sinopharm (236), qui donnera en moins de deux mois plutôt une approbation complète au BBIBP-CorV. En janvier la Hongrie devient le premier pays européen à utiliser un vaccin chinois après son autorisation du BBIBP-CorV. Le vaccin reçoit l'approbation pour une utilisation d'urgence chez les enfants et les adolescents en Chine en juillet 2021. Un mois plus tard, la Chine approuve le vaccin pour une utilisation chez les personnes âgées de trois ans et plus (234).

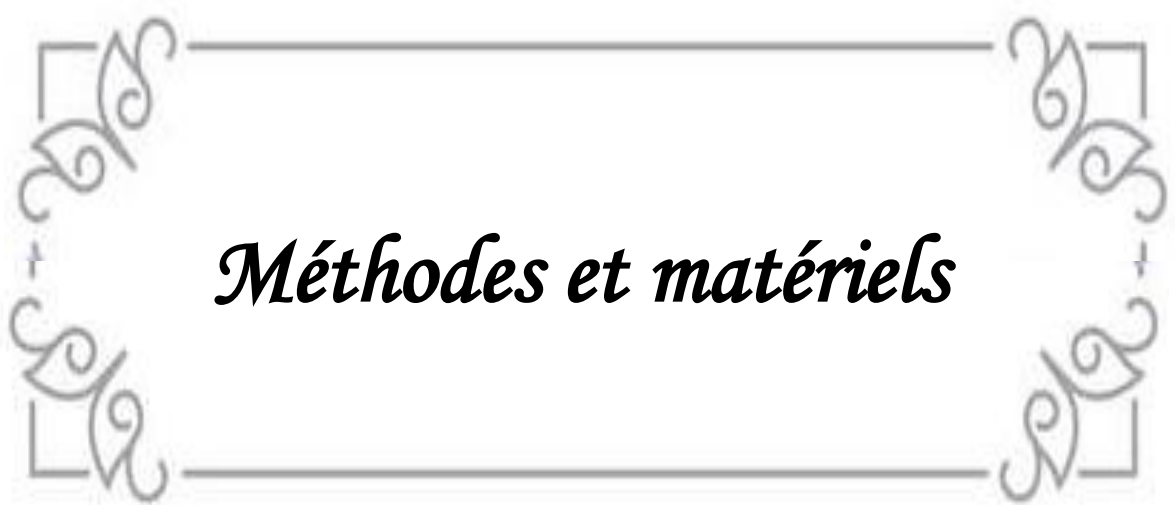
2.3.3- Vaccins à ARN messenger :

2.3.3.1- Le vaccin Pfizer :

Cette séquence d'ARNm BNT162b2 connue sous le nom commercial Comirnaty* (tozinameran), a été approuvée et autorisée pour une utilisation d'urgence dans de nombreux pays, dont les États-Unis, dans l'Union européenne et le Maroc. (237) En novembre 2020, Pfizer basée à New York, et la société allemande BioNTech sont entrées dans l'histoire en annonçant que leur vaccin contre le coronavirus avait un taux d'efficacité de plus de 90 %, dépassant de loin les attentes. Le 11 décembre 2020, une première autorisation d'utilisation d'urgence a été accordée par la FDA faisant d'elle la première de son cas. En août 2021, la FDA lui accorde une approbation complète, pour les personnes de 16 ans et plus. Maintenant elle dispose d'une autorisation d'urgence pour les enfants de cinq ans et plus. En septembre 2022, la FDA autorise une troisième dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus et la population à haut risque. L'autorisation a été élargie pour les adolescents de 12 à 15 ans en janvier 2022. De plus, Pfizer et BioNTech ont récemment demandé une autorisation pour la quatrième dose à la FDA. (238,239)



Chapitre II :
partie pratique



Méthodes et matériels

I. TYPE ET POPULATION DE L'ÉTUDE :

Il s'agit d'une étude transversale analytique et descriptive portant sur 311 cas infectés par le covid-19.

La population concernée par l'étude était constituée de l'ensemble des patients infectés par le SARS-COV-2 et non hospitalisés.

II. LIEU ET DUREE D'ÉTUDE :

Cette étude menée au Maroc s'est déroulée sur une période de 6 mois s'étalant du 6 Avril 2022 au 20 Octobre 2022 via un questionnaire google Forms diffusé sur les réseaux sociaux.

III. METHODE DE RECUEIL :

Nos données ont été collectées à l'aide d'un questionnaire diffusé sur différentes plateformes des réseaux sociaux (Facebook et Instagram) afin d'assurer une meilleure visibilité et accès. (Annexe 2)

Le questionnaire comporte 8 sections :

-Section I : Profil épidémiologique

-Section II : Profil clinique

-Section III : Profil paraclinique

-Section IV : Profil thérapeutique

-Section V : Pharmacovigilance

- Section VI : Mesures prophylactiques

-Section VII : Relation Pharmacien-Patient.

IV. CRITERES D'INCLUSION :

- Un test de confirmation COVID-19 positif
- Notion de contact avec une personne malade (covid positif)

V. CRITERES D'EXCLUSION :

- Les cas non infectés par le COVID-19
- Patients hospitalisés suite à des complications au Covid19.

VI. VI. ANALYSE DES DONNEES :

-L'analyse des données a été effectuée par le logiciel Microsoft Excel et Google Forms.

VII. ETHIQUE :

Les données ont été recueillies de façon anonyme en respectant la confidentialité des informations.



Résultats
Et
Discussion

I.PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

1- Résultats :

1.1- Population générale :

Au total, 511 personnes ont répondu notre questionnaire.

1.1.1- Genre :

Les femmes représentaient 62.1% (n=317) de notre population, et les hommes 37.9% (n=194) avec un sex-ratio de 0.62. (Figure 29)

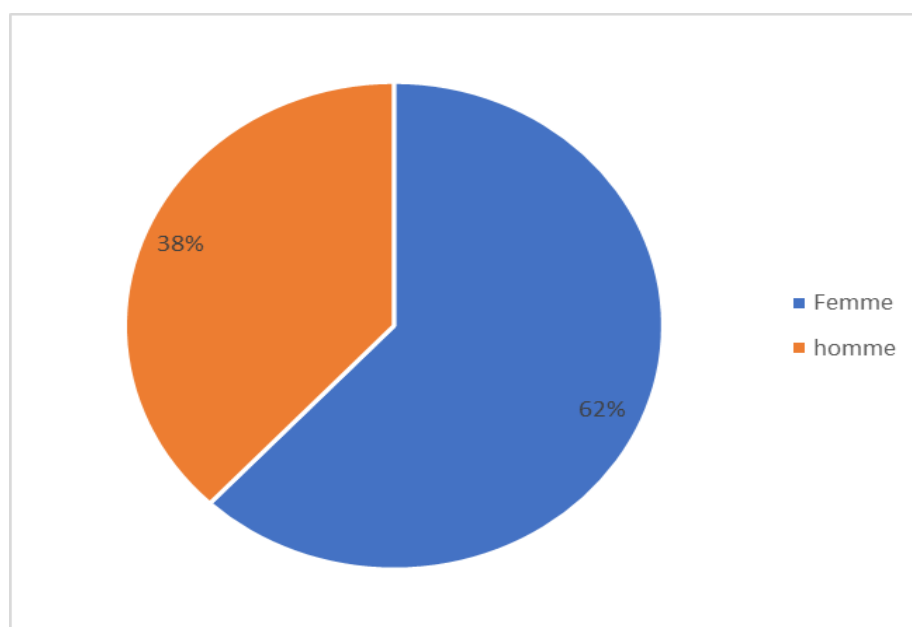


Figure 28 : Répartition de la population selon le genre

1.1.2- Age :

- L'âge médian de la population était de 31.75 ans [25 -34].
- La tranche d'âge la plus représentée au sein de notre série était celle de 18 à 24 ans avec un pourcentage de 47.2% suivie de la tranche d'âge de 25 à 34 ans avec un pourcentage de 27.5%. Le groupe des patients âgés de 35 à 49 ans représentait 13.40% des cas, celui de 50 à 64 ans 9.60% des cas. La minorité était de 1.40% des cas chez les patients âgés de 65 ans et plus.

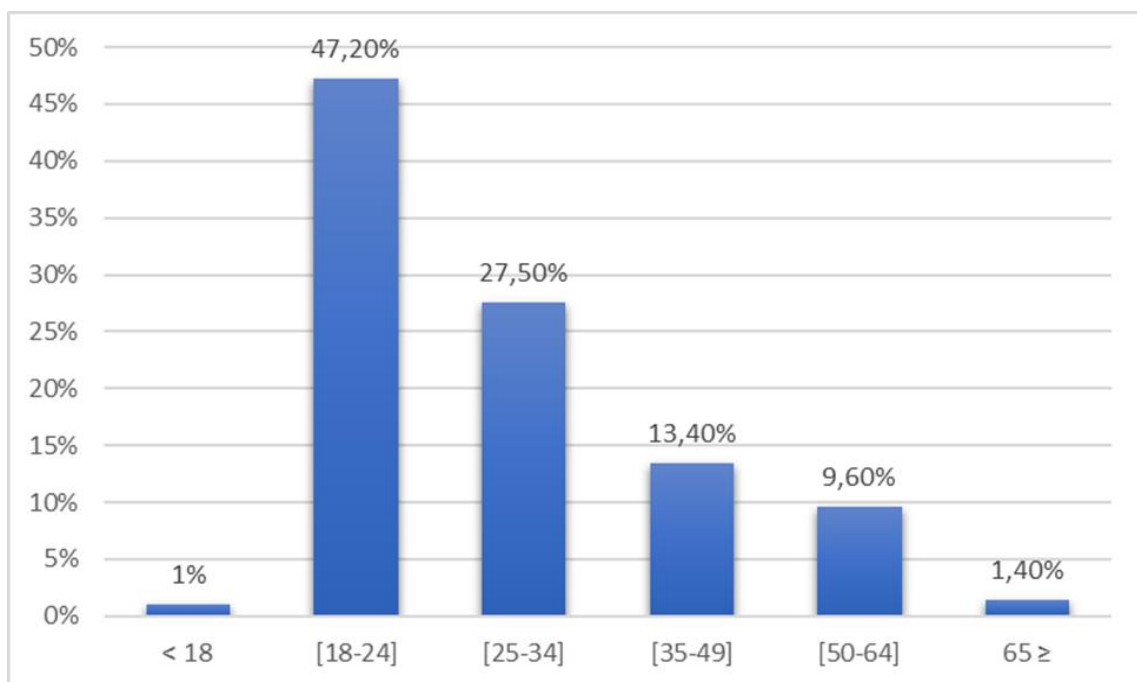


Figure 29 : Répartition de la population selon les tranches d'âge

1.2- Affection COVID :

Dans notre étude, 60.9% soit 311 cas des 511 cas ont participé à l'étude. 200 (39.10%) prédisent n'avoir jamais été infecté.

Parmi ces 311 cas :

- 69.10% soit 215 personnes ont eu le covid une seule fois,
- 23.80% soit 74 personnes l'ont eu deux fois,
- 7.10% soit 22 personnes l'ont eu plus de deux fois.

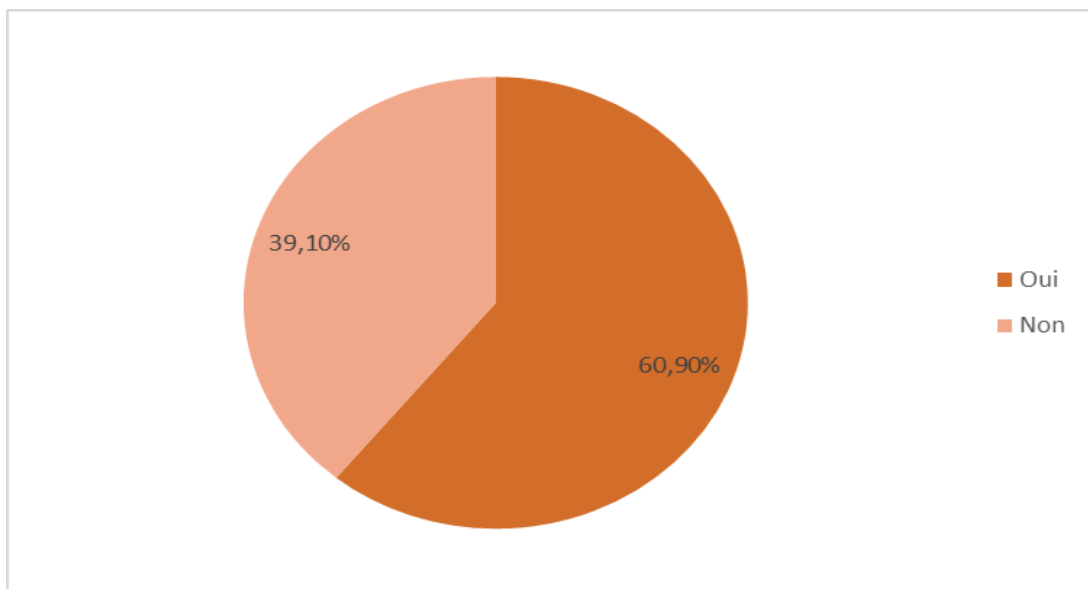


Figure 30 : Répartition des patients selon l'infection par le SARS-CoV-2

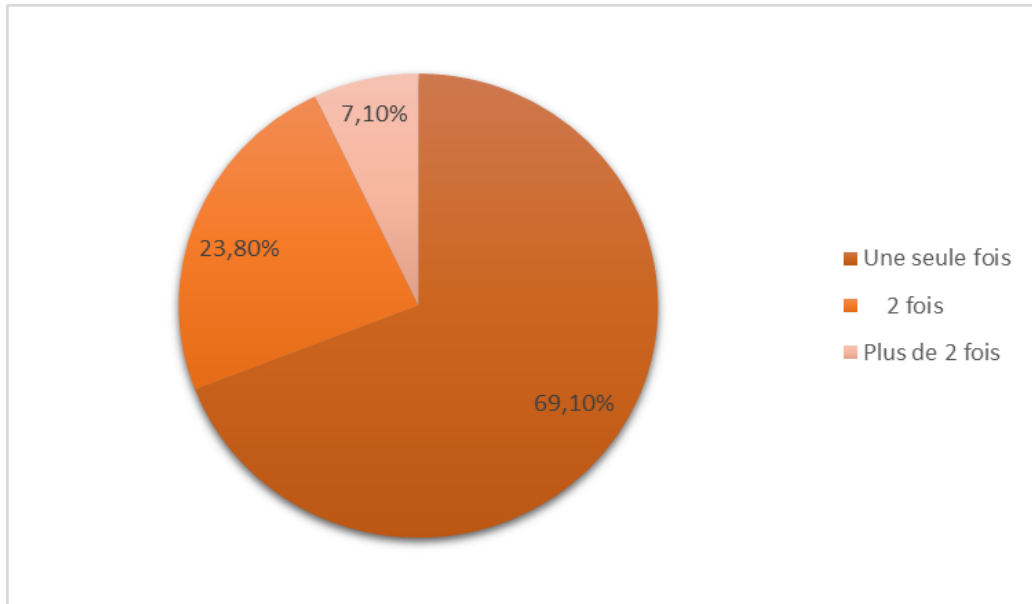


Figure 31 : Répartition selon l'infection récidivante par le covid

Les résultats montrent que l'infection par le SARS-CoV-2 était maximale avant l'administration de la première dose avec un pourcentage de 44.4%. Après l'administration de la première dose ce pourcentage a diminué pour une valeur de 13.8%. Ce pourcentage a augmenté à 34.4% après la 2ème dose et avant la troisième pour diminuer par la suite après une administration de la 3ème dose à 10%.

41 de nos personnes vaccinées ne savent pas le temps exact de leur infection par le covid par rapport à leur vaccination.

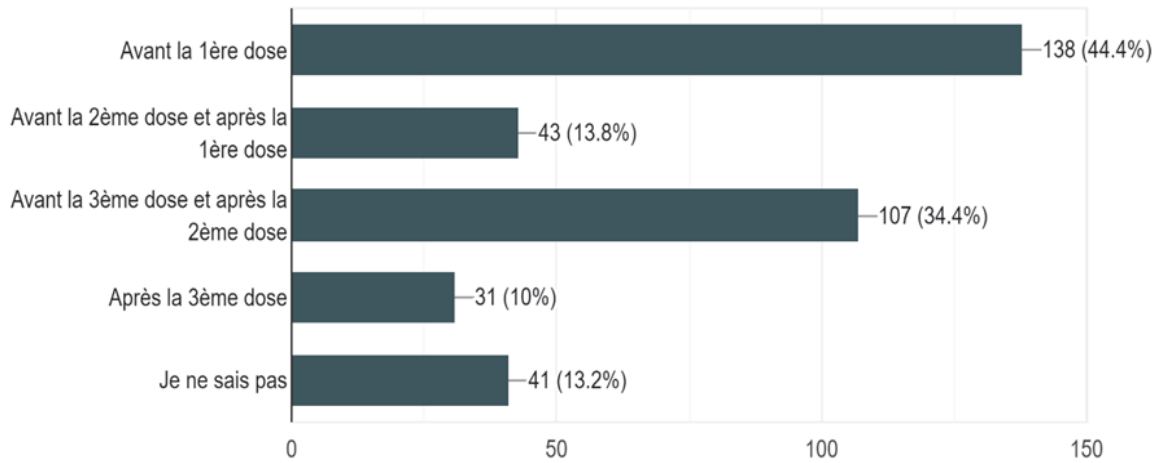


Figure 32 : Répartition selon la chronologie de survenue de la COVID-19

1.2.1- Genre :

Les femmes représentaient 199 cas soit 64% de notre population, et les hommes 112 cas soit 36% avec un sex-ratio de 0.56.

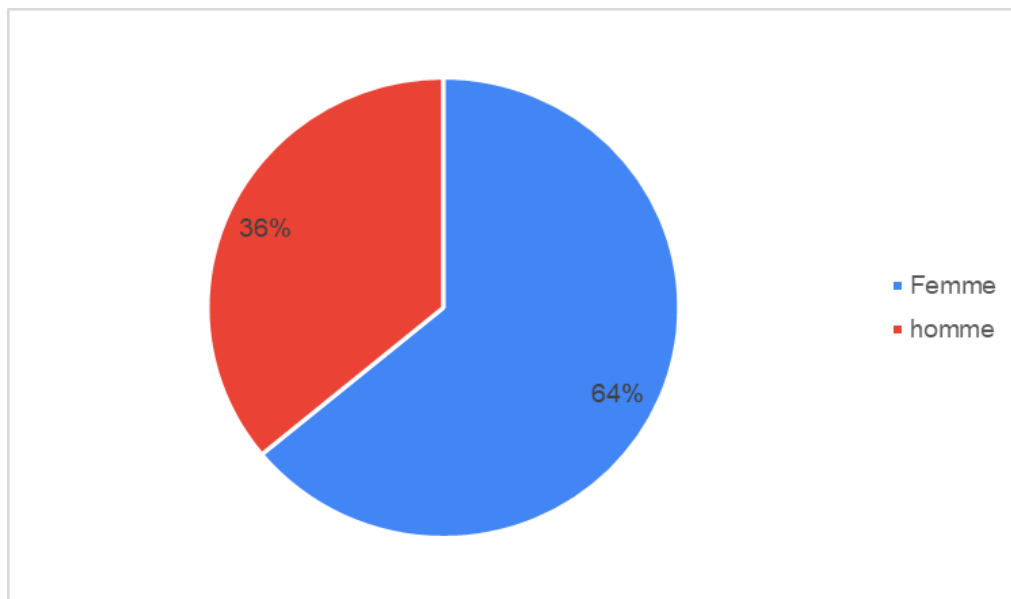


Figure 33 : Répartition des cas selon le genre

1.2.2- Age :

- L'âge médian de la population était de 28.36 ans [25 -34].
- La tranche d'âge la plus représentée était celle de 18 à 24 ans avec un pourcentage de 38% suivie de la tranche d'âge de 25 à 34 ans avec un pourcentage de 29.26%. Le groupe des patients âgés de 35 à 49 ans représentait 16.40% des cas, celui de 50 à 64 ans 14.47% des cas. La minorité était de 0.64% des cas chez les patients à un âge inférieur à 18 ans.

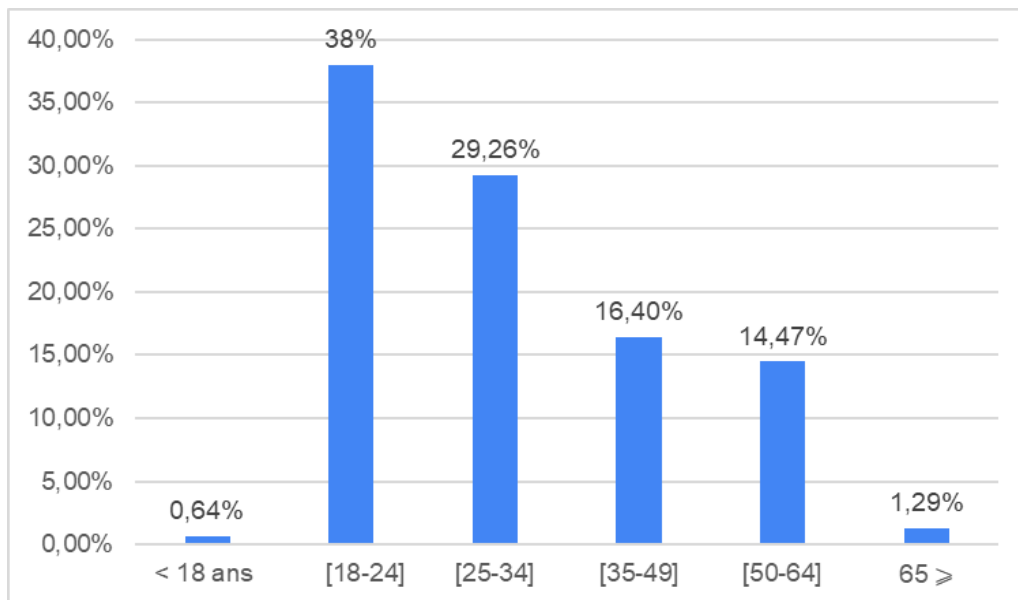


Figure 34 : Répartition des cas selon les tranches d'âge

1.2.3- Profil vaccinal :

Dans notre série d'étude, sur un total de 311 cas infectés, uniquement 31 cas soit 10% ne sont pas vaccinés.

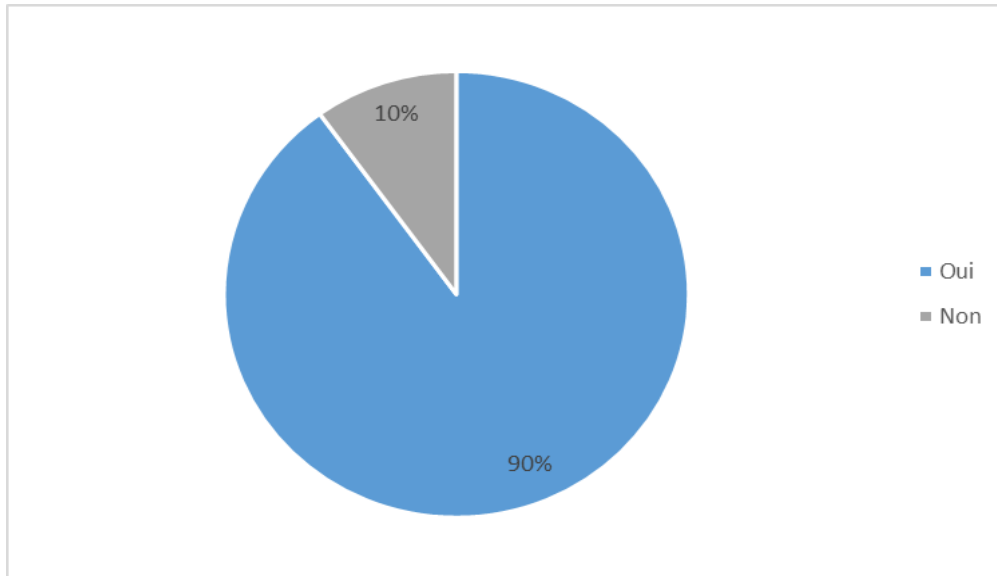


Figure 35 : Répartition des patients selon le profil vaccinal des cas positifs

2- Discussion :

2.1- L'âge et le sexe :

Dans notre étude, on note une prédominance féminine (64% des cas de sexe féminin) avec un sex-ratio de 0.56.

L'âge médian était de 28,36 ans [25-34].

Dans une étude réalisée en Europe centrale par Lechien et al (90), il a été montré que la médiane d'âge était de 36.9 ± 11.4 avec des intervalles allant de 19 à 77 ans. Le sexe féminin a été prédominant, de 63.1% contre 36.9% de sexe masculin, ceci est concordant avec notre étude.

L'étude réalisée par Li et al (240) en chine, avait révélé que les femmes étaient plus touchées par le SARS-CoV-2 que les hommes, 52% sont des femmes et 48% sont des hommes. L'âge médian était de 47 ans \pm 15 avec des extrêmes d'âge allant de 20 à 90 ans.

Selon l'étude de Guan et al (241) faite en chine, un total de 1099 patients infectés par le SARS-CoV-2 a été revu. Le sexe féminin représentait 41.90%. La tranche d'âge [15-49] était la plus représentée (55.10%), les patients à âge inférieur à 15 ans étaient de 0.9%.

La Société coréenne des maladies infectieuses a recueilli des données sur 4 212 patients COVID-19, qui ont montré que 37,7 % étaient des hommes tandis que 62,3 % étaient des femmes. La tranche d'âge la plus représentée dans cette série était [20-29]. L'âge médian est 42.33 ans [40-49]. (242)

L'âge jeune des patients de notre étude est expliqué par la nature de l'échantillon où la majorité des cas inclus sont des jeunes plus familiaux avec les réseaux sociaux.

Dans notre population générale, le pourcentage des femmes était de 62% ce qui peut aussi expliquer la prédominance du sexe féminin infecté par le sars-CoV-2. De plus, le questionnaire a été diffusée sur des groupes féminins.

Tableau VI : Les caractéristiques épidémiologiques des cas Covid dans différentes études

Auteur	Année	Ville	Taille de l'échantillon	Médiane d'âge	Sexe féminin (%)
Lechien et al	2020	Europe centrale	417	36.9± 11.4 [19-77]	63.1
Li et al	2020	Chine	131	47±15 [20-90]	52
Wang et al (243)	2020	Chine	69	42 [35-62]	54
Société coréenne des maladies infectieuses	2020	Corée de Sud		42.33 [40-49]	62
Notre étude	2022	Maroc	311	28.36 [25-34]	64%

2.2 Profil vaccinal et Réinfection :

Le Maroc était le premier pays africain à lancer une campagne de vaccination gratuite contre le virus covid-19, en janvier 2021. Quant au nombre des vaccinés, il est aujourd'hui parmi les pays leaders sur les plans régional et continental grâce à cette campagne.

Dans notre série d'étude, une majorité de 90% des cas étaient vaccinés.

Le centre de prévention et de contrôle des maladies définit la réinfection comme une infection tardive d'un sujet préalablement infecté après sa guérison. Dans la plupart des cas, les individus auront une certaine protection contre les infections répétées. Cependant, des réinfections se produisent après le COVID-19.

Dans notre étude, le taux d'infection était maximal avant la première dose avec un nombre de cas de 138 soit 44.4%. Ce pourcentage a diminué de 30.60% après l'administration de la première dose qui déclenche une réponse immunitaire. Cependant, on note une augmentation des cas infectés à 34.4% après la deuxième dose qui renforce cette réaction et permet d'augmenter le taux d'anticorps. Comment peut-on expliquer cette élévation ? L'apparition de nouveaux variants a posé un défi à l'efficacité des vaccins Covid, surtout le variant Omicron. (41)

Seulement 10% de notre échantillon ont été réinfectés par le covid après une troisième dose de rappel.

Les personnes entièrement vaccinées sont toujours infectées par Covid, mais dans une bien moindre mesure que les personnes non vaccinées. Aucun vaccin Covid n'est efficace à 100% mais la vaccination réduit considérablement le risque d'hospitalisation et de décès.

Dans une méta-analyse, les auteurs ont noté que les patients plus jeunes et dont la maladie initiale est plus longue sont plus susceptibles d'avoir une positivité récurrente au SARS-CoV-2 ; d'autre part, les patients atteints de diabète sucré, d'une maladie grave et d'un faible nombre de lymphocytes sont protecteurs contre la réinfection (244), ce qui est concordant avec notre étude vue le jeune âge des cas.

II.PROFIL CLINIQUE :

1-Résultats :

1.1- Symptomatologie :

Dans notre étude, 294 (94.50%) personnes ont présenté des symptômes tandis que 17 (5.50%) ne l'ont pas.

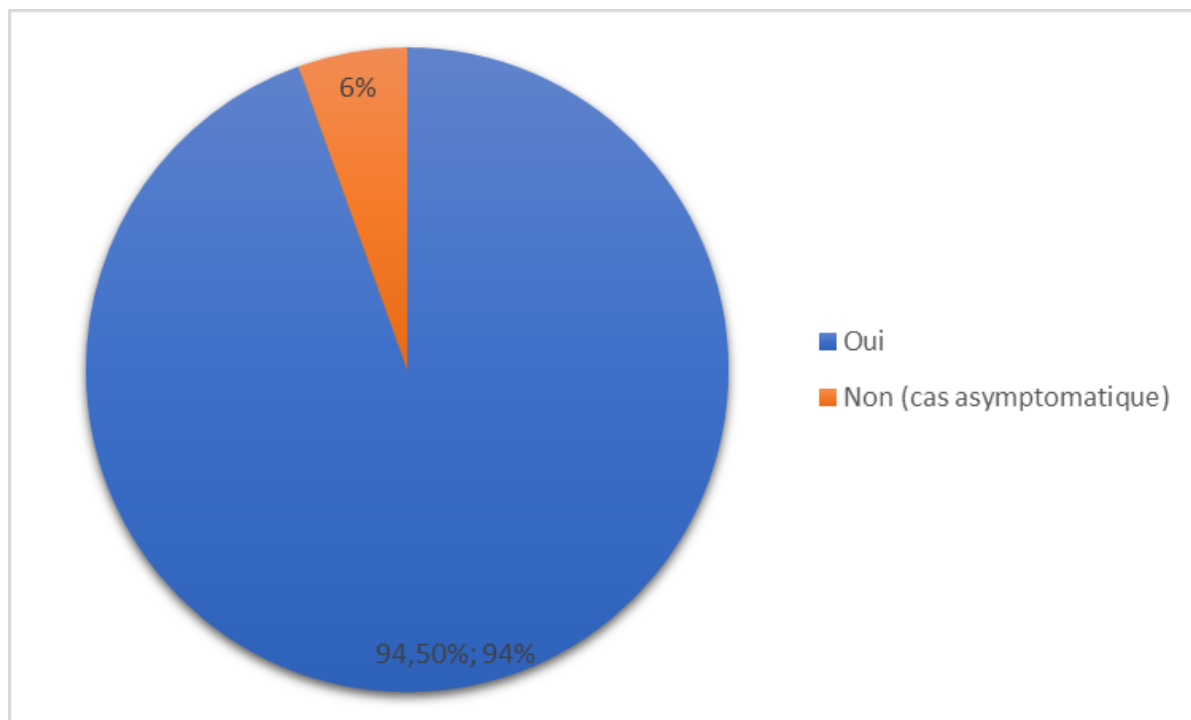


Figure 36 : Répartition selon la présence ou l'absence des symptômes

La distribution des différents signes présents chez les patients symptomatiques de notre série est résumée dans la figure suivante :

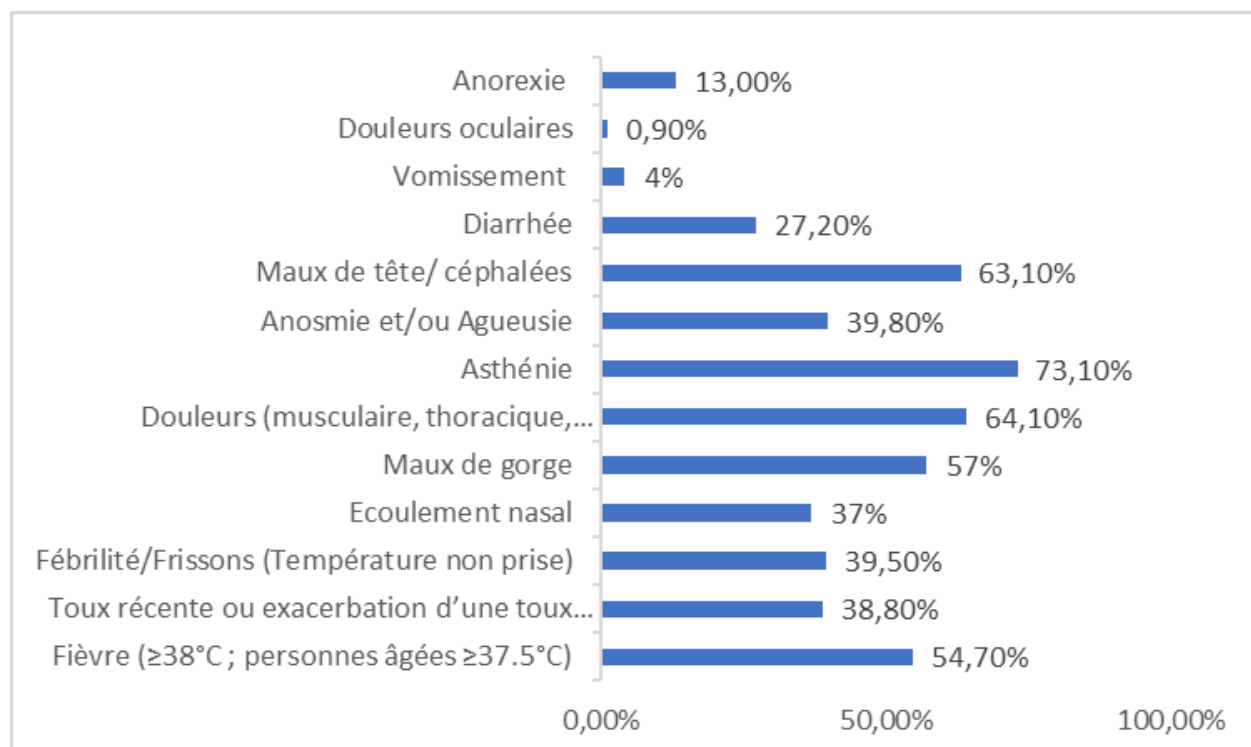


Figure 37 : Distribution des signes chez les patients symptomatiques

La symptomatologie respiratoire : est dominée par les douleurs thoraciques dans 64.10%, suivi par la toux dans 38.80% des cas.

Tableau VII : Signes fonctionnels respiratoires chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence)

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Douleur thoracique	197	64.10%
Toux	120	38.80%

La symptomatologie digestive : est dominée par les douleurs abdominales dans 64.10%, suivie par la diarrhée dans 27.20% des cas, alors que les vomissements figuraient seulement dans 4% des cas.

Tableau VIII : Signes fonctionnels digestifs chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence)

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Douleur abdominal	197	64.10%
Diarrhée	84	27.20%
Vomissements	13	4%

La symptomatologie ORL : est dominée par l'agueusie et l'anosmie par un pourcentage de 39.8% suivie des écoulements nasaux dans 37% des cas.

Tableau IX : Signes fonctionnels ORL chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence)

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Agueusie/Anosmie	123	39.80%
Ecoulement nasal	114	37%

Les signes généraux :

- L'asthénie était d'un pourcentage important de 73.10%
- Les douleurs musculaires, la fièvre et la fébrilité ont été retrouvées respectivement dans 64.10%, 54.5% et 39.50%.
- L'anorexie figurait dans 13% des cas.

Tableau X : Signes généraux chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence)

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage
Asthénie	224	73.10%
Douleur musculaire	197	64.10%
Fièvre	169	54.50%
Fébrilité	20	39.50%
Anorexie	123	13%

1.2- Comorbidités :

Dans notre série d'étude, 55 cas soit 17.7% présentaient des comorbidités.

Tableau XI : Classification des comorbidités par ordre de fréquence

Maladies respiratoires	13 patients	23.60%.
Diabète et l'HTA	9 patients	16.40%.
Maladies auto-immunes cutanées	7 patients	12.71%.
Cardiopathie	6 patients	10.90%.
Hypothyroïdie	6 patients	10.90%.
Acné	6 patients	10.90%.
Pathologie rhumatologique	3 patients	5.5%.
Pathologie psychiatrique	3 patients	5.5%.
Tabagisme actif	3 patients	5.5%.
Allergie et Rhinite	3 patients	5.5%.
Thrombose veineuse profonde (TVP)	1 patient	1.8%
Syndrome d'ovaire polykystique (SOPK).	1 patient	1.8%

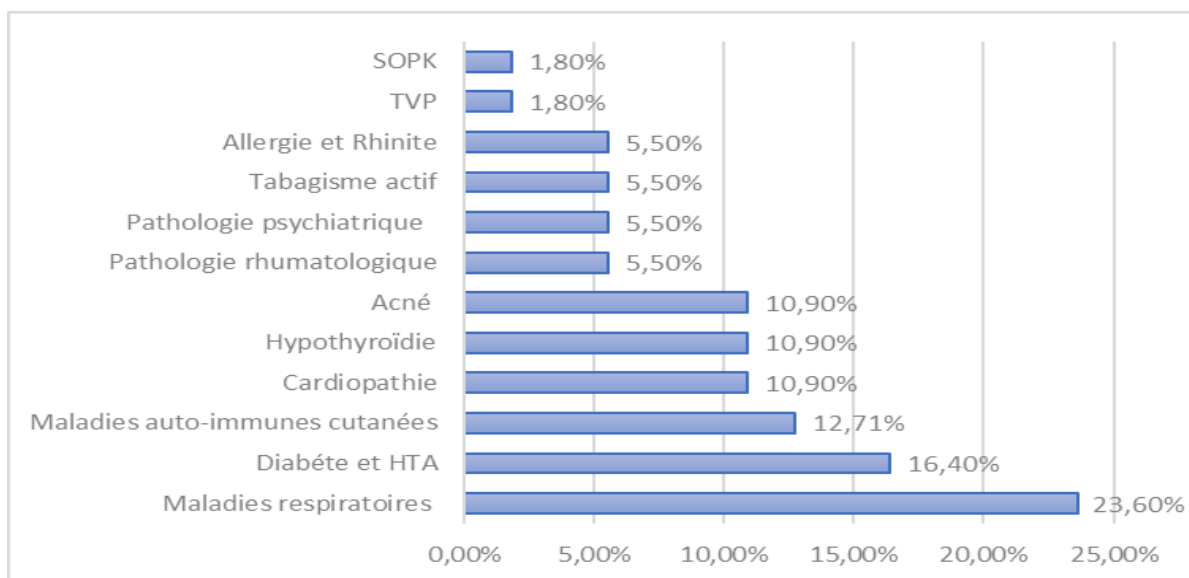


Figure 38 : Répartition selon les comorbidités et habitudes toxiques des cas

2- Discussion :

2.1 - Symptomatologie :

Dans notre étude :

- 94.50% des cas étaient symptomatiques,
- 5.50% étaient asymptomatiques.

Généralement, les individus asymptomatiques sont détectés principalement par le dépistage à grande échelle de la population et la recherche des contacts étroits.

Une étude menée en chine sur 328 adultes, a révélé que 5% des cas étaient asymptomatiques, ce qui est concordant avec notre étude. (253)

Cependant, dans une méta-analyse (246), le pourcentage regroupé d'infections asymptomatiques était de 32,40 % chez les individus positifs pour la variante SARS-CoV-2 Omicron, avec une prédominance chez les sujets jeunes vaccinés. Une autre méta analyse (247), a révélé que le pourcentage regroupé d'infections asymptomatiques par le SARS-CoV-2 parmi la population testée était de 0,25 % et parmi la population confirmée 40.50% des individus présentaient des infections asymptomatiques. Ces données sont discordantes avec les résultats de notre série.

Symptomatologie respiratoire :

Dans notre série les signes respiratoires étaient répartis comme suit :

- ※ Toux : 38.80%
- ※ Douleur thoracique : 64.10%

Ces résultats sont discordants avec d'autres études où la toux est présente selon :

※ Pullen et al (248) : dans 82% des cas

※ Lapostolle et al (249) : dans 90% des cas

※ Tenforde et al (250) : dans 62%

※ Halalau et al (251) : dans 78.20% des cas

Pour les douleurs thoraciques selon :

※ Lapostolle et al : dans 21% des cas

※ Tenforde et al : dans 25%

※ Dans l'étude de Keshavarz et al (252), les cas avec une toux représentaient 39.6%, ce qui est concordant avec notre étude.

Symptomatologie digestive :

Dans notre étude on a pu noter des vomissements à 4% et des diarrhées à 27.2%.

Une étude de cohorte de 140 patients COVID-19 a montré que des symptômes gastro-intestinaux étaient observés chez 39,6 % des patients, notamment des nausées (17,3 %), des diarrhées (12,9 %) et des vomissements (5,0 %).(253)

Dans l'étude de Yan et al (254), les diarrhées étaient notées dans 27.1%, ce qui est concordant à notre étude où 27.2% avaient présenté une diarrhée.

Dans l'étude de Halalau (251), le pourcentage des cas ayant présenté des vomissements était de 5% ce qui est concordant avec notre série d'étude.

Symptomatologie ORL :

Dans notre étude 28% des cas ont eu des symptômes ORL.

Ces résultats sont concordants avec les études de Lechien et al (90) qui ont rapporté respectivement 88% et 85.6% des patients avec des dysfonctions gustatives et olfactive liées à la COVID-19. Ces données étaient discordantes avec les résultats de notre étude où l'agueusie et l'anosmie n'étaient présentes que dans 38.80%. Pourtant l'étude de Lapostolle et al (249) a montré un pourcentage de 23% chez des patients présentant l'agueusie et l'anosmie à la fois.

Dans l'étude de Halalau et al (251), 35.1% des cas présentaient une rhinorrhée ce qui est concordant avec notre étude où la rhinorrhée s'est manifestée chez 37%.

Symptomatologie générale :

Dans notre étude, l'asthénie était le maître symptôme (73.10%) et les myalgies figuraient dans 64.10%.

Nos résultats étaient proches des données rapportées par Lapostolle et al où l'asthénie représentait 60% des patients de la série, les myalgies 57% des cas.

La fièvre était présente chez 54.70% des cas de notre étude.

La fièvre était présente chez :

- ※ 51 % cas selon l'étude de Keshavarz et al.
- ※ 55 % cas selon l'étude de Tenforde et al.
- ※ 62.2% cas selon Halalau et al.

Ces données sont concordantes avec notre série d'étude.

2.2- Comorbidités :

Uniquement 17.7% de nos cas représentés des comorbidités, ceci peut être expliqué par le jeune âge de notre échantillon où la tranche d'âge la plus représentée était de 18 à 24 ans.

Dans notre série d'étude, 55 cas soit 17.7% présentaient des comorbidités. Les principales comorbidités étaient les maladies respiratoires tels que l'asthme (23.6%), Le diabète et l'hypertension artérielle chez 16.40% des cas chacune et les maladies auto-immunes cutanées. Les fumeurs représentaient 5.50% des cas.

Dans l'étude de Guan et al (241), 23.70% présentaient des comorbidités dont le diabète (7.40%), l'hypertension artérielle (15%) et un tabagisme actif à 12.6%. Ces données sont proches des résultats de notre série d'étude.

L'étude faite par Zhou et al (255) portée sur 201 cas, a montré que 8% présentaient des coronaropathies.

Dans notre série, aucun cas ne souffrait d'une insuffisance rénale chronique ou un cancer évolutif.

III.PROFIL PARACLINIQUE :

1- Résultats :

1.1- Confirmation du cas :

La RT-PCR était le test de confirmation le plus utilisé avec un pourcentage de 54%, suivie du test rapide à 27%, le test sérologique à 3.50% et la radiographie thoracique chez 4.50% des cas.

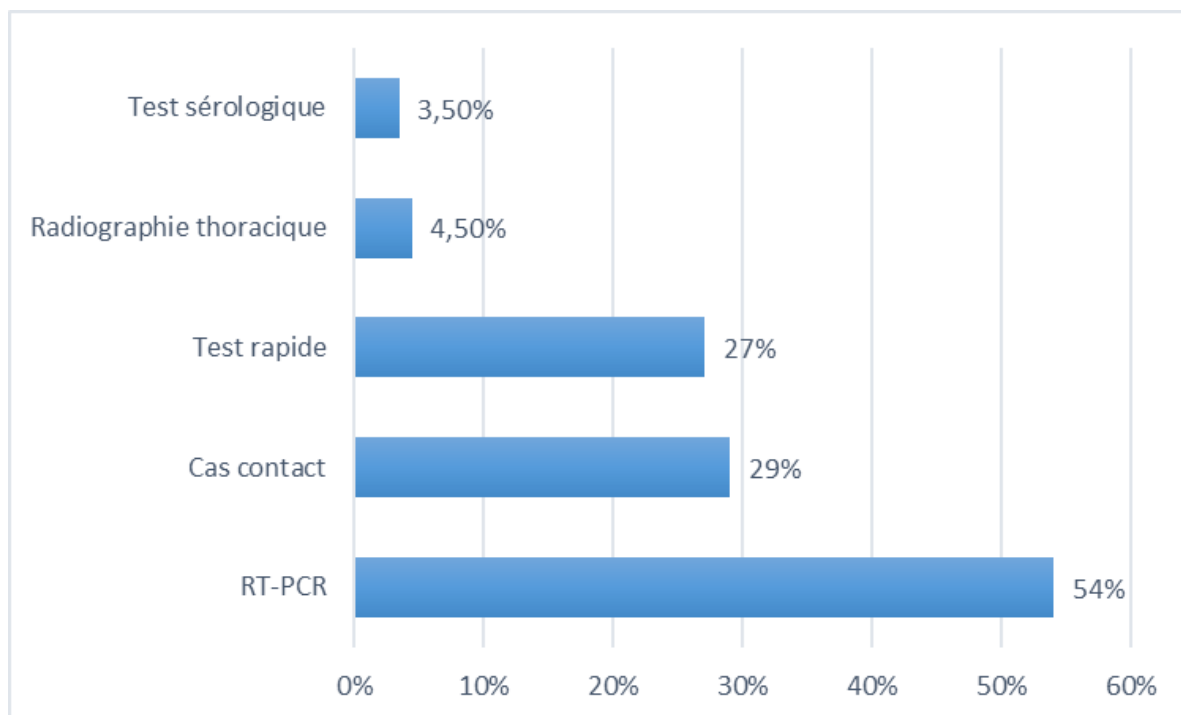


Figure 39 : Répartition selon le test de confirmation réalisé

1.2- Biologie :

Dans notre série d'étude, 221 cas soit 71% n'ont pas effectué d'analyses biologiques. Seulement 90 cas soit 29 % l'ont réalisées.

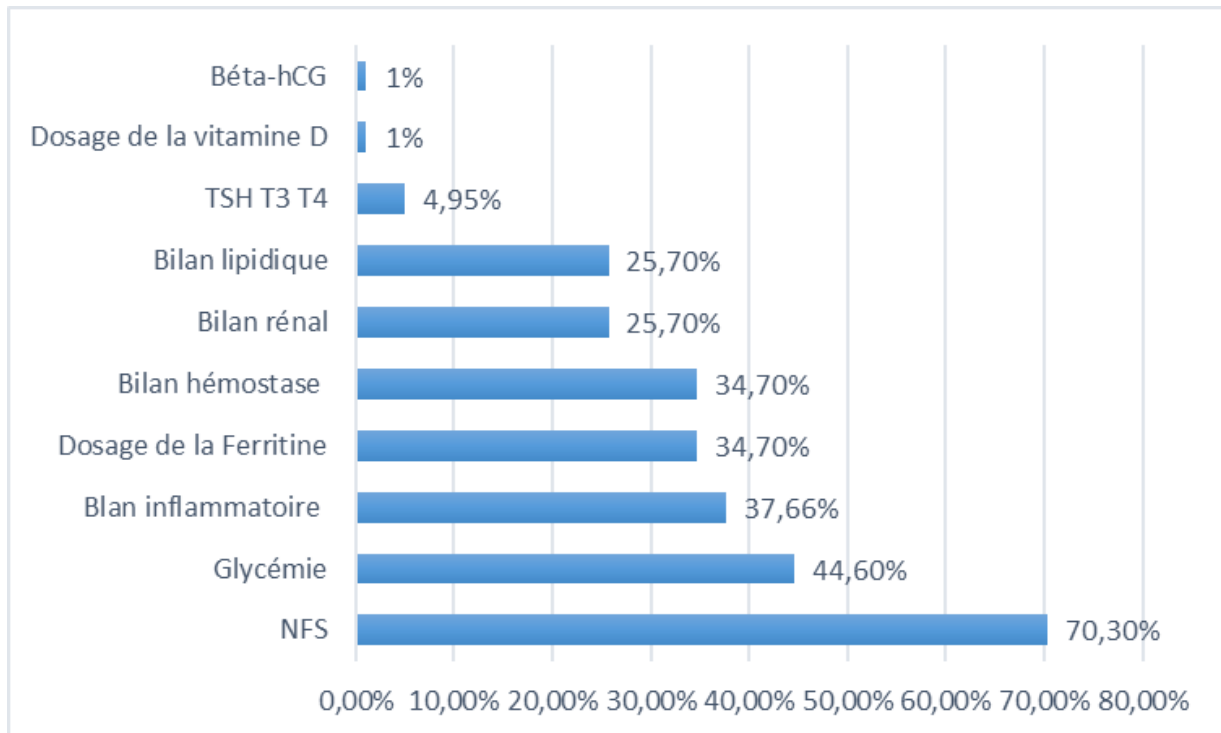


Figure 40 : Répartition selon les analyses biologiques réalisées

Parmi les 90 cas qui ont effectué leurs analyses biologiques :

- 42 cas soit 46.66% ont été conseillé par leur pharmacien pour les réaliser ;
- C'était une prescription médicale pour 30 cas soit 33.33%
- Pour la minorité, qui sont de 18 cas soit 20%, c'était une décision autonome.

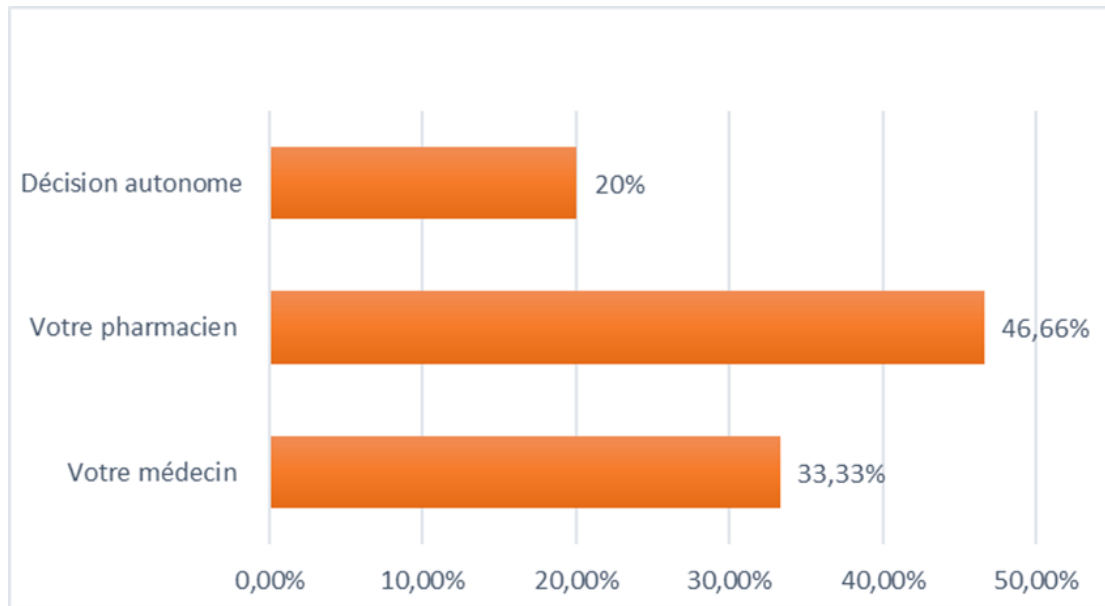


Figure 41 : Classification selon le conseil pour faire les analyses biologiques

2- Discussion :

2.1- Confirmation du cas :

La RT-PCR était le test de confirmation le plus utilisé pour un pourcentage de 54%, suivie du test rapide à 27%, le test sérologique à 3.50% et la radiographie thoracique chez 4.50% des cas.

Pour qu'une personne soit considérée comme un cas positif, l'infection doit être confirmée par un test antigénique rapide ou par examen moléculaire (RT-PCR ou un test équivalent) OU une suspicion confirmée à la TDM avec des images évocatrices de COVID-19. (256)

La figure ci-dessous résume la démarche d'utilisation des tests de confirmation.

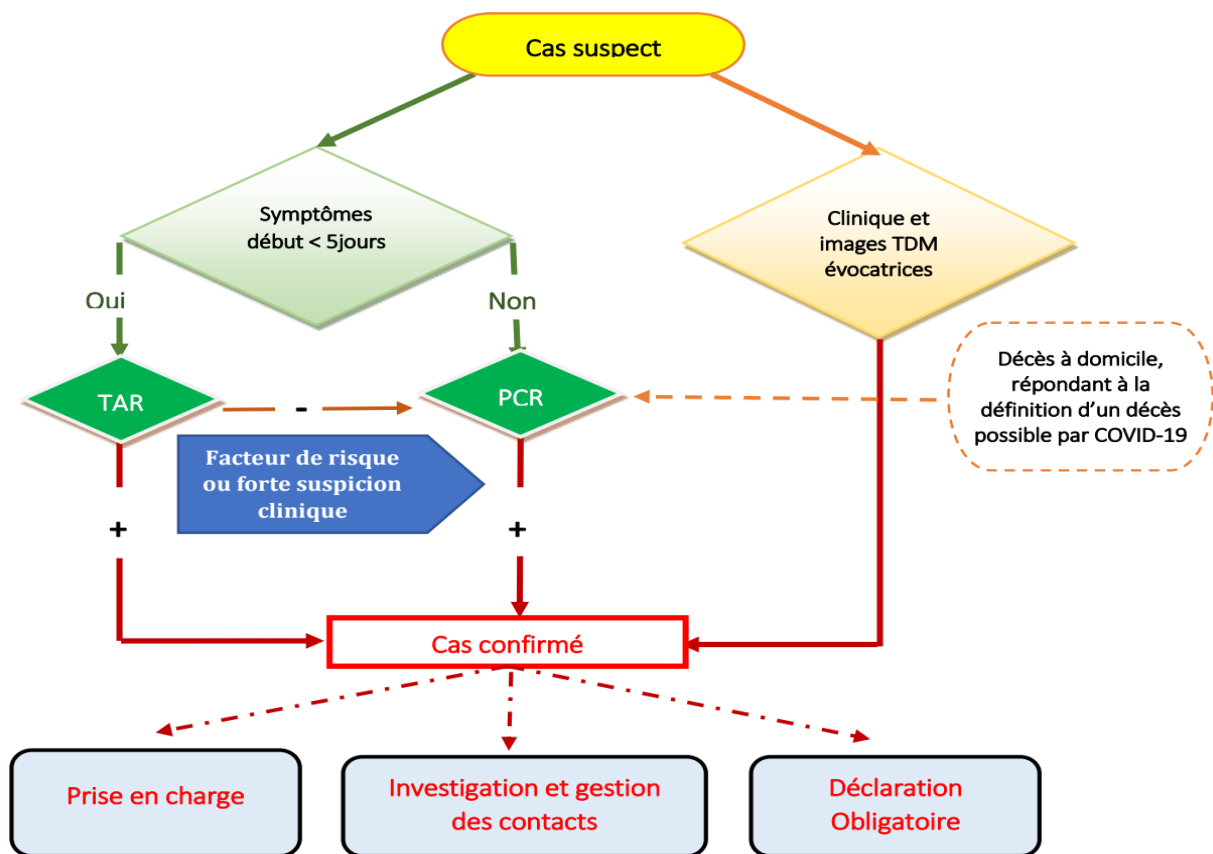


Figure 42 : Logigramme d'utilisation des tests de confirmation des cas suspects COVID-19(256)

Dans notre série d'étude, 29% des cas ont été infecté suite un contact avec un sujet covid confirmé ou suspect.

Un cas contact est défini comme une personne qui risque de contracter le Covid-19 en raison de sa proximité avec une personne malade ou simplement parce qu'elle est porteuse du virus.

2.2- Biologie :

Sur un total de 90 cas, 46.66% ont été conseillé par leur pharmacien de réaliser des analyses biologiques.

Le pharmacien est le professionnel de santé qui est le plus en contact avec le patient. Il est apte de pouvoir déceler les symptômes révélateurs du covid-19 et ainsi demander au patient de réaliser des tests de confirmation ainsi que conseiller la réalisation de certaines analyses biologiques à titre préventif tout en se référant à son médecin de famille.

IV. PROFIL THERAPEUTIQUE :

1- Résultats :

1.1- Début du traitement :

Une majorité de 54.7% ont commencé leur traitement suite à une prescription médicale tandis que 23.8% se sont basés sur les ordonnances qui avaient circulées sur les réseaux sociaux pendant le pic de la pandémie, suivie de 21.50% des patients qui se sont dirigés au pharmacien pour des conseils sur le traitement.

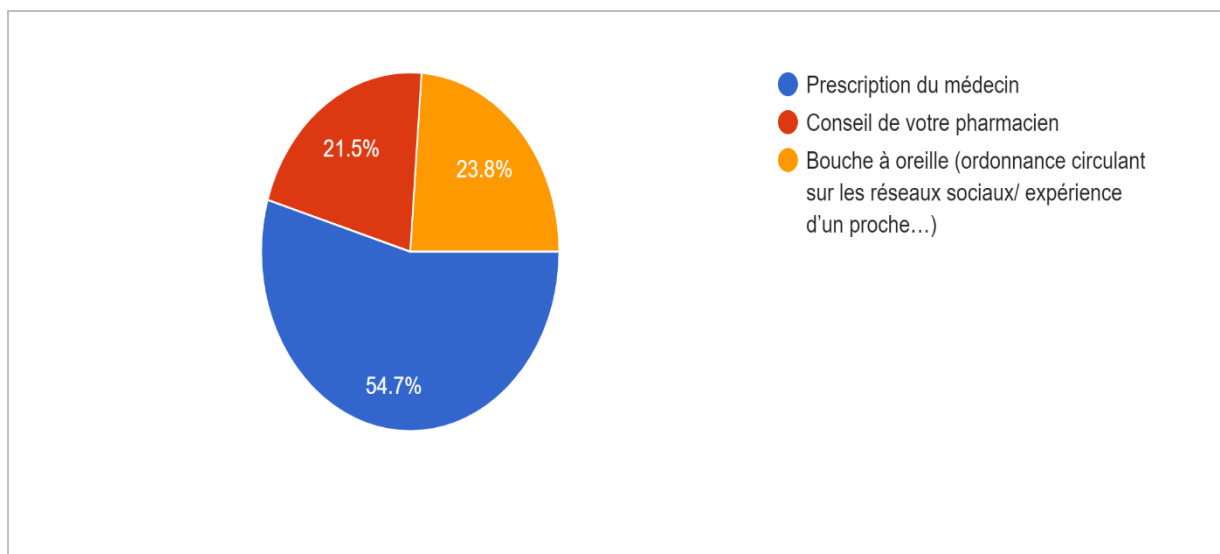


Figure 43 : Répartition selon la méthodologie d'acheminement du traitement

1.2- Protocole thérapeutique national :

Notre étude a révélé que 265 personnes soit 85.2% acquièrent une connaissance sur le protocole thérapeutique alors que 14.8% l'ignorent.

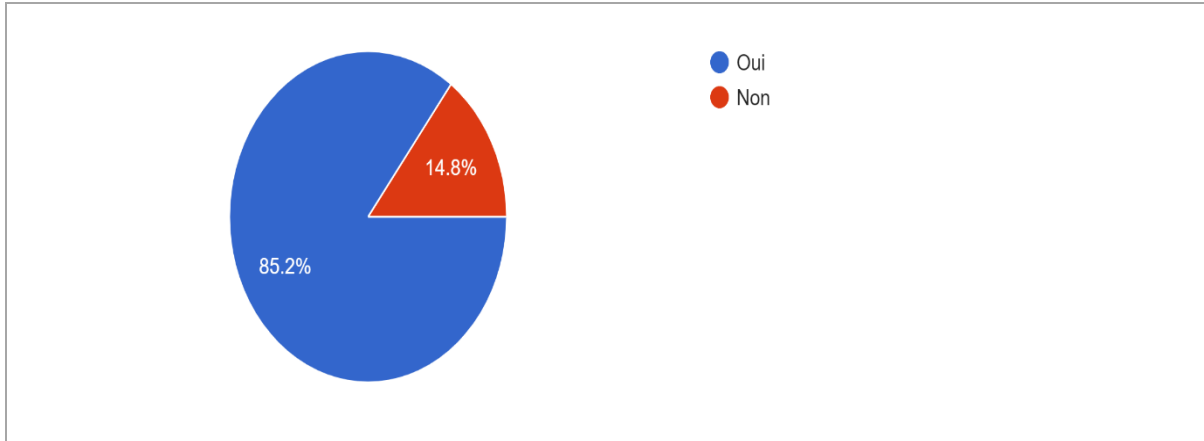


Figure 44 : Répartition selon la connaissance du protocole thérapeutique national

➤ Suivi du protocole thérapeutique :

La majorité des cas soit 57.6% de notre étude ont suivi strictement le protocole thérapeutique nationale contre 132 cas (42.4%).

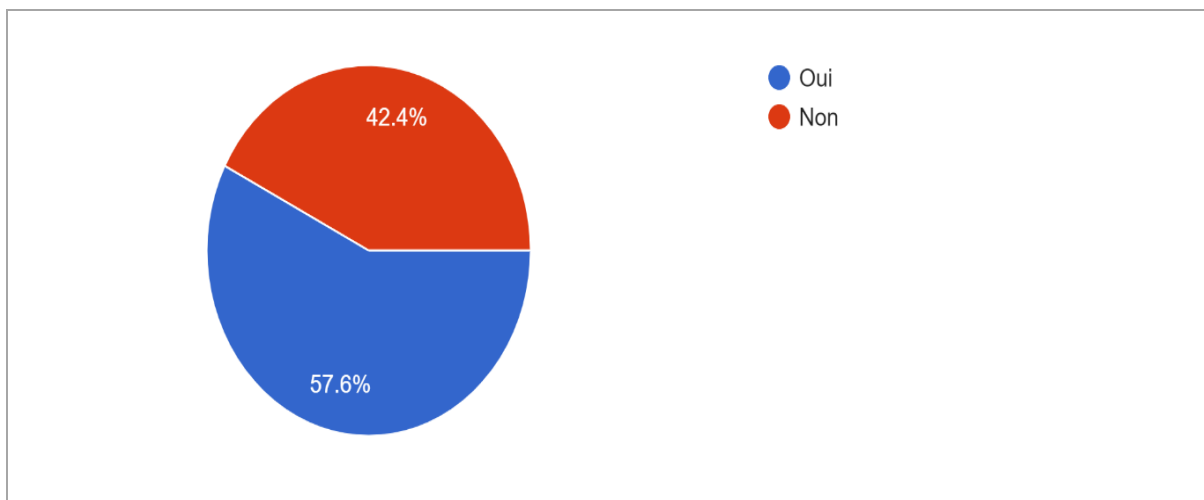


Figure 45 : Répartition selon le suivi ou non du protocole thérapeutique national

➤ **Quel Traitement avez-vous suivi ? :**

Cette question concerne les 132 cas qui ont préféré de ne pas suivre le protocole national.

Dans notre série d'étude, 43.18% des cas ont suivi le protocole thérapeutique national sans l'hydroxychloroquine, 10.60% n'ont suivi aucun traitement et 25% des cas avaient recours uniquement à des antipyrétiques et vitamines et minéraux comme traitement. Sur ces 132 cas, 14 cas soit 10.60 % n'ont suivi aucun traitement. Pour les 21.21% des cas restants plusieurs traitements ont été envisagés.

Parmi les 132 cas, une majorité de 45.45% ont utilisé la phytothérapie.

Le tableau ci-dessous résume les traitements suivis :

Tableau XII : Répartition des non adhérents au protocole national selon leur traitement (par ordre de fréquence)

Traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Recette grand-mère/Phytothérapie	60	45.45%
Autres antibiotiques	59	44.70%
Protocole sans hydroxychloroquine	57	43.08%
Vitamines+ Paracétamol uniquement	33	25%
Pas de traitement	14	10.60%
Antitussif/Expectorant	8	6%
Anticoagulant	7	5.30%

➤ **Informations sur le Molnupiravir :**

Dans notre série d'étude, il s'est avéré que 255 des cas soit 82% n'avaient pas d'informations sur le Molnupiravir.

Seulement 7 cas soit 2.30% ont eu recours à l'utilisation du Molnupiravir.

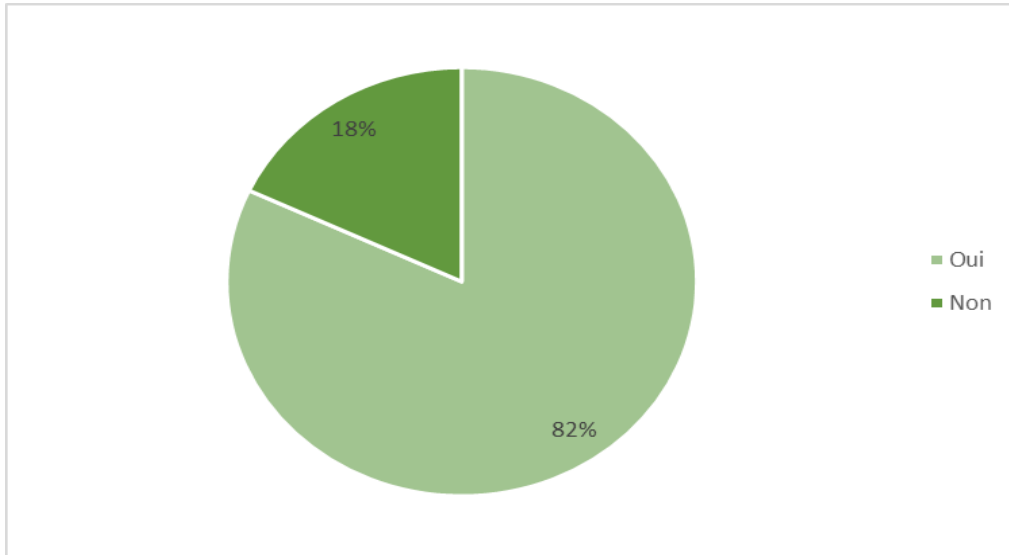


Figure 46 : Répartition selon la connaissance du Molnupiravir

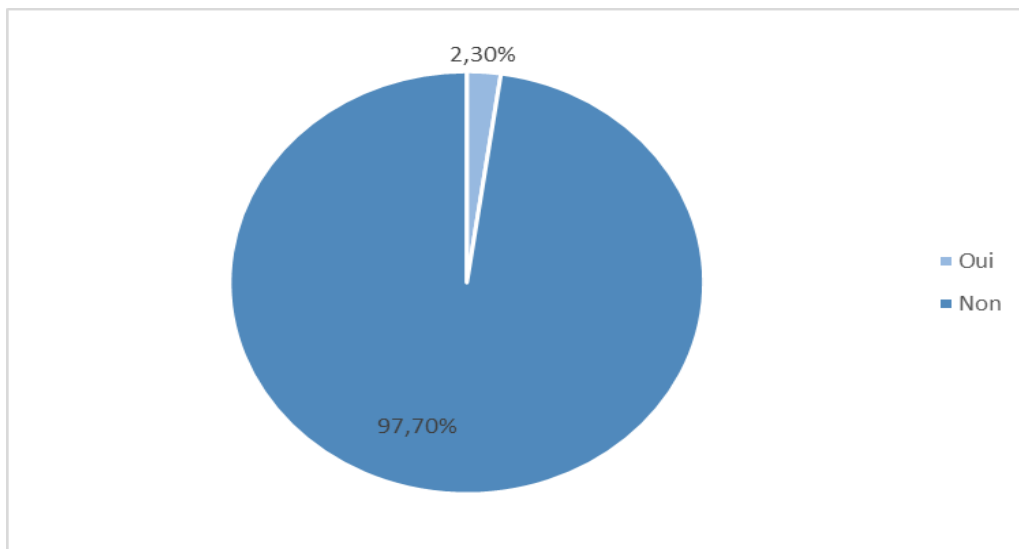


Figure 47 : Répartition selon l'administration du Molnupiravir

1.3- Phases de covid :

La majorité des cas soit 86.40% de notre série, ne connaissaient pas les phases de covid.

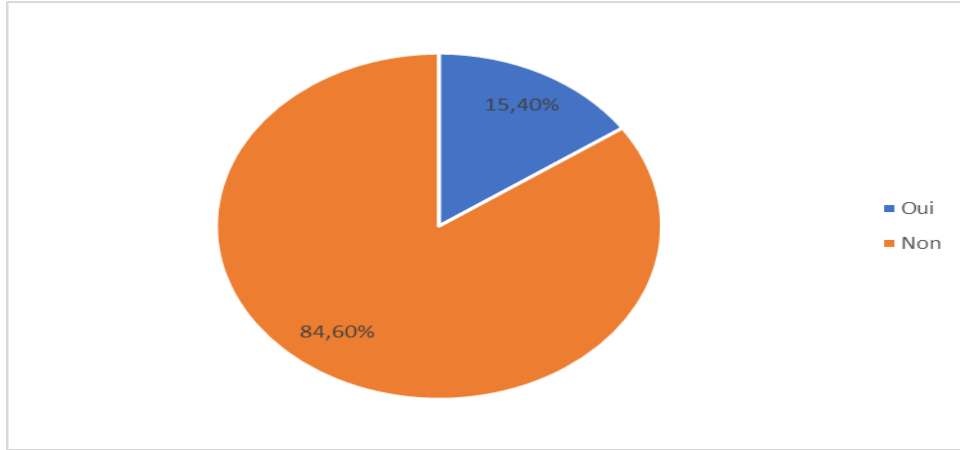


Figure 48 : Classification selon la connaissance des phases de covid

1.4- Antibiothérapie :

Cette partie concerne l'utilisation d'autres antibiotiques que l'hydroxychloroquine et l'azithromycine par 59 soit 19% des cas dans la prise en charge de la COVID-19. La **figure 54** illustre la répartition de ces cas.

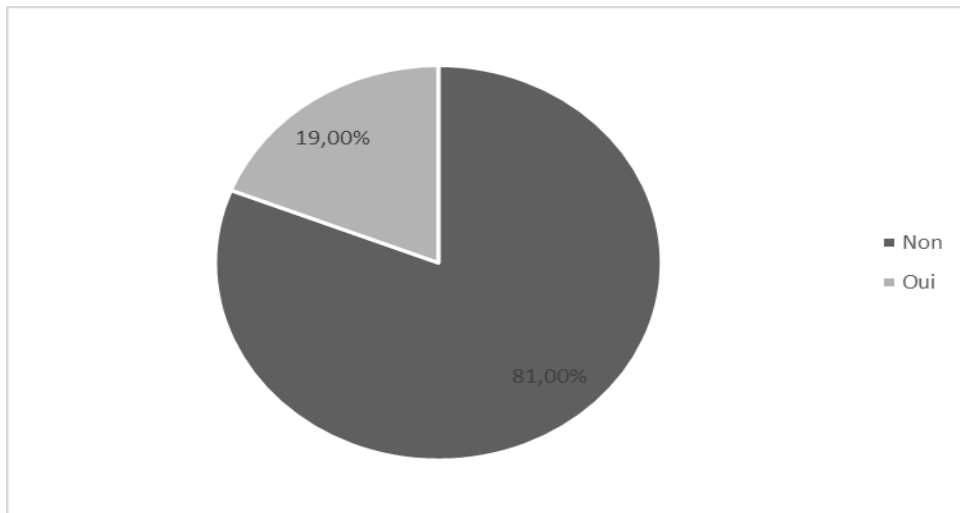


Figure 49 : Répartition selon l'utilisation ou non d'autres antibiotiques.

Le tableau ci-dessous résume l'antibiothérapie suivi par nos cas.

Tableau XIII : Répartition des différents antibiotiques administrés par nos cas (par ordre de fréquence)

Antibiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
Acide clavulanique + Amoxicilline	30	50.84%
Lévofloxacine	16	27.11%
Céfixime	11	18.64%
Ciprofloxacine	1	1.70%
Amoxicilline seule	1	1.70%

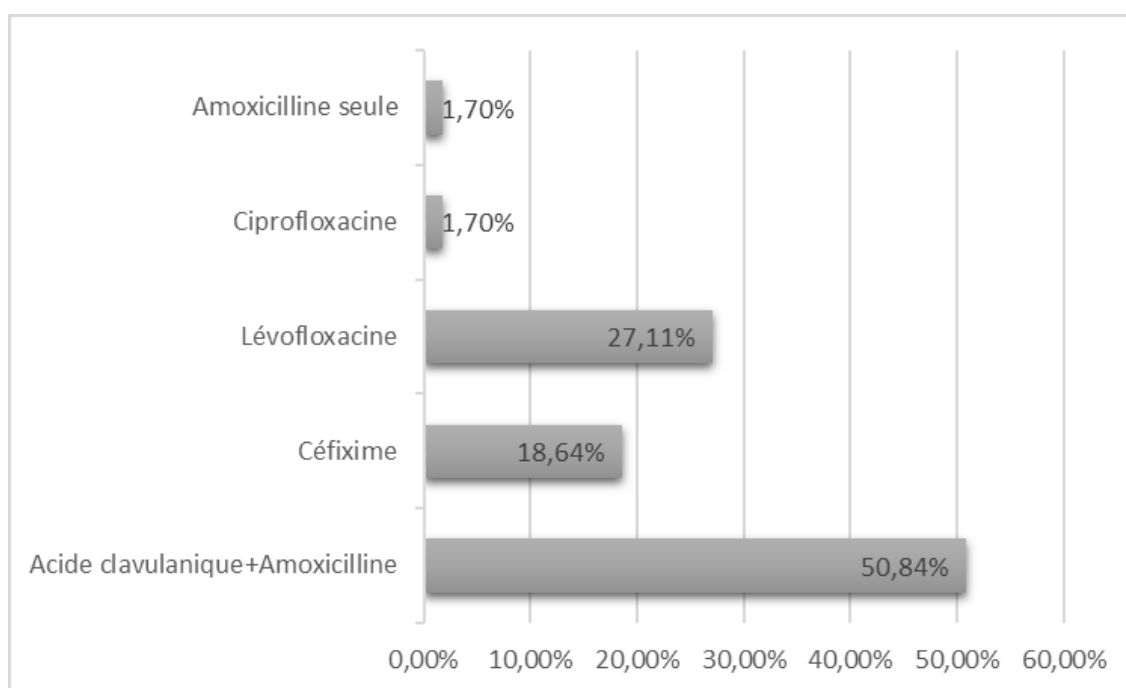


Figure 50 : Répartition selon les antibiotiques utilisés

➤ Vers quel jour avez-vous utilisé ce(s) antibiotique(s) ?

Dans notre série d'étude, 31 cas soit 52.5% ont entamé leur antibiothérapie dans les 5 premiers jours de l'infection alors que 28 cas (47.45%) après la deuxième semaine, ceci sur un total de 59 cas.

Tableau XIV : Classification selon le commencement de l'antibiothérapie (par ordre de fréquence)

Prise d'antibiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
Dans les 5 premiers jours	31	52.50%
Après 7 jours	28	47.45%

1.5- Corticothérapie :

Dans notre série d'étude, seulement 52 cas (16.8%) ont eu recours à la corticothérapie.

Parmi ces 52 cas :

- 55.76% l'ont pris dans les 5 premiers jours.
- 44.26% après 7 jours.

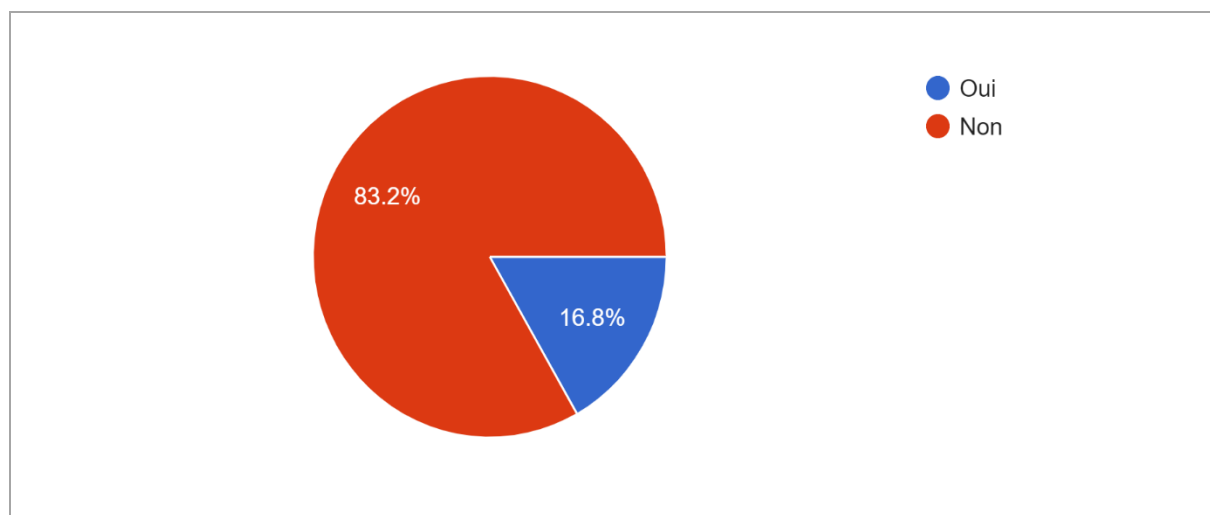


Figure 51 : Répartition selon l'administration ou non des corticoïdes

Tableau XV : Classification selon l'utilisation de la corticothérapie (par ordre de fréquence)

Corticothérapie	Nombre de cas	Pourcentage
Dans les 5 premiers jours	29	55.76%
Après 7 jours	23	44.26%

1.6- Arrêt de traitement :

La première question dans cette partie était la suivante :

- **Votre médecin/pharmacien vous a-t-il demandé d'arrêter un traitement ?**

Seulement 9 cas soit 2.9% ont été demandés par leur pharmacien/ médecin d'arrêter un traitement.

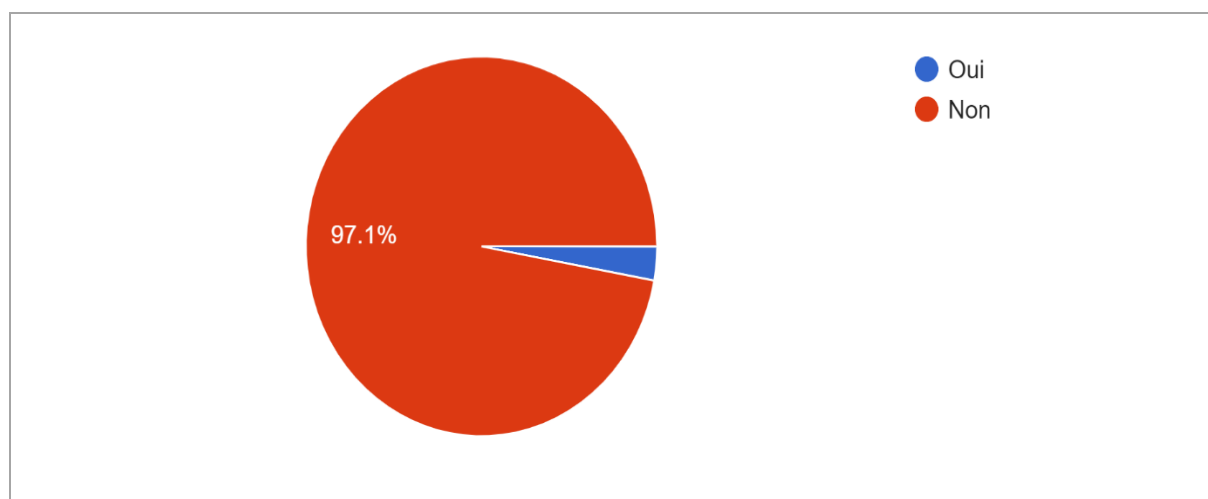


Figure 52 : Répartition selon l'arrêt ou non d'un traitement

Le traitement le plus incriminé dans notre étude était l'azithromycine avec un pourcentage de 44.44%, suivi de l'hydroxychloroquine à 33.33% et finalement le curacné à 22.22%.

2- Discussion :

2.1 Antibiothérapie :

Dans notre étude, sur un total de 59 cas, 31 cas ont administré un antibiotique dans les 5 premiers jours ce qui constitue une contre-indication.

L'utilisation de l'antibiothérapie ne doit pas être systématique. Dans le cadre du COVID, elle doit être administrer uniquement dans les cas suivants :
(256)

Arguments forts pour une surinfection bactérienne :

- Persistance de signes cliniques et/ou fièvre au-delà de 5 jours ;
- Crachats purulents ;
- PCT > 2, ou >1 et polynucléose neutrophilique ;
- Aspect radiologique évocateur d'infection bactérienne ;
- Isolement d'une de plusieurs bactéries après un prélèvement bronchique protégé ou après LBA.

Les schémas thérapeutiques probabilistes sont comme suit :

- Pneumonie non grave : Amoxicilline + Acide Clavulanique 1gx3/j PO ;
- En cas d'allergie aux Bêtalactamines on peut avoir recours aux fluoroquinolones antipneumococciques ;
- La durée de traitement ne doit pas dépasser 10 jours et pas moins de 7 jours.

2.2 Corticothérapie :

Sur les 52 cas qui ont utilisé la corticothérapie dans leur traitement, 55.76% l'ont administré pendant la phase virale de l'infection, ce qui est une contre-indication absolue.

La corticothérapie ne doit en aucun cas être démarrée pendant la phase virale. Elle doit être uniquement utilisée en cas d'hypoxémie et en phase inflammatoire.

La corticothérapie est fortement recommandée chez les patients atteints de COVID-19 sévère ou critique, selon l'OMS.

Le tableau ci-dessous résume son indication ainsi que le schéma thérapeutique.

Tableau XVI : Conditions et doses d'administration des corticoïdes.
(256)

Indications	<ul style="list-style-type: none">- Syndrome inflammatoire biologique marqué (CRP...), <i>Avec</i>- Une aggravation respiratoire (oxygénodépendance ≥ 3 l/min ; oxygéo-requérance définie par une SpaO2 ≤ 94 % en air ambiant 90 % chez l'insuffisant respiratoire). <i>Et</i>- Exclusion des autres diagnostics d'aggravation (embolie pulmonaire, surinfection bactérienne, décompensation cardiaque ...).
Schémas thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none">- Dexaméthasone, à la posologie de 6 mg/j à dose fixe en VO ou IV- Méthylprédnisolone à la dose de 40 mg x 2/j ou- Prédnisone à la dose de 40 mg/j VO ou- Hydrocortisone en dernière intention à la dose de 150 mg/j
Durée de la corticothérapie	<ul style="list-style-type: none">- 5 à 10 jours

2.3 Hydroxychloroquine :

Un pourcentage de 43.18% a suivi le protocole thérapeutique mais sans l'hydroxychloroquine.

Dans la ligne directrice de l'OMS publié le 06/10/2022, il a été fortement recommandé contre l'utilisation de l'hydroxychloroquine quelle que soit la gravité de la maladie COVID-19. Pourtant l'hydroxychloroquine figure toujours dans le protocole thérapeutique national.

Des preuves comparant l'utilisation de l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine vs la chloroquine seule ont été examinées. Il s'est révélé qu'il n'y avait aucune preuve de l'ajout de l'azithromycine a modifié l'effet de l'hydroxychloroquine pour n'importe quel résultat. Ainsi que l'utilisation de l'hydroxychloroquine peut empêcher l'utilisation d'autres médicaments allongeant également l'intervalle QT, tels que les fluoroquinolones et l'azithromycine. (133)

V. PHARMACOVIGILANCE :

1- Résultats :

➤ Apparition d'effets indésirables et leur nature :

Tableau XVII : Classification selon l'apparition d'effets indésirables (par ordre de fréquence)

Apparition d'effets indésirables	Nombre de cas	Pourcentage
NON	214	68.80%
OUI	97	31.20%

- Les affections gastro-intestinales étaient le maître des effets indésirables avec une survenue chez 79 cas soit 81.40%, suivies des affections du système nerveux chez 17 cas soient 17.50%, suivies d'une allergie chez 14 cas soit 14.40%. – Les affections psychiatriques et les affections respiratoires sont apparues chez 13 cas soit 13.40% chacune. – 10 cas soit 10.30% ont souffert d'affections cardiaques. – Uniquement 6 cas soit 6.20% ont présentés des affections de l'oreille et du labyrinthe. – Les troubles visuels et les infections et infestations se sont présentés chez 5 cas soit 5.20% et 4 cas soit 4.10%, respectivement. Les affections hématologiques étaient rares se manifestant seulement chez un cas.

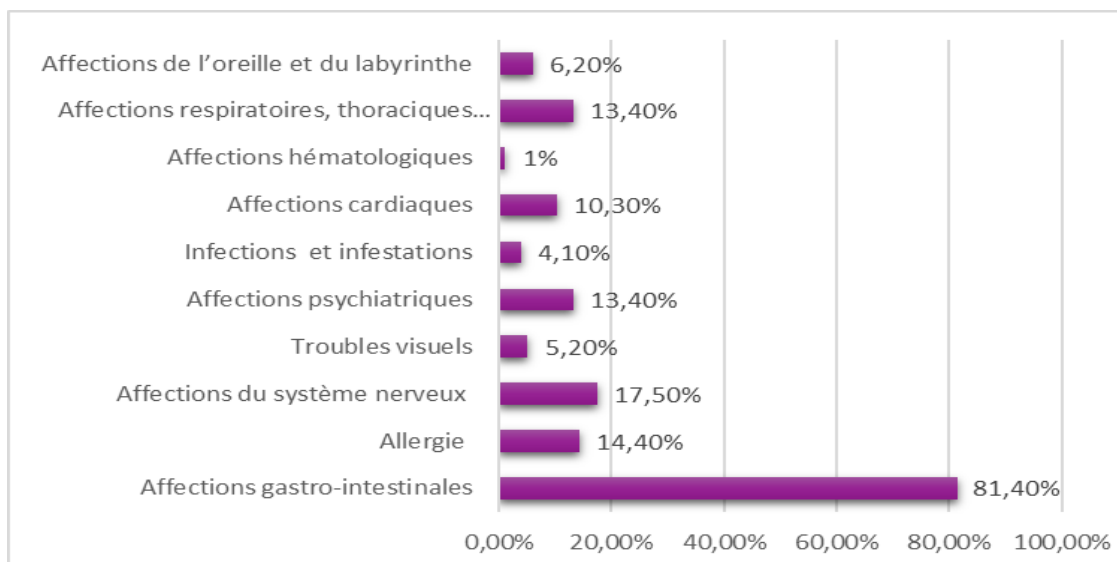


Figure 53 : Classification des effets indésirables notifiés

➤ **Le médicament responsable de l'apparition des effets indésirables selon la suspicion des cas :**

21 cas sur un total de soit 21.90% prétendent savoir le médicament responsable de l'apparition des effets indésirables alors que 76 cas soit 78.10% l'ignorent.

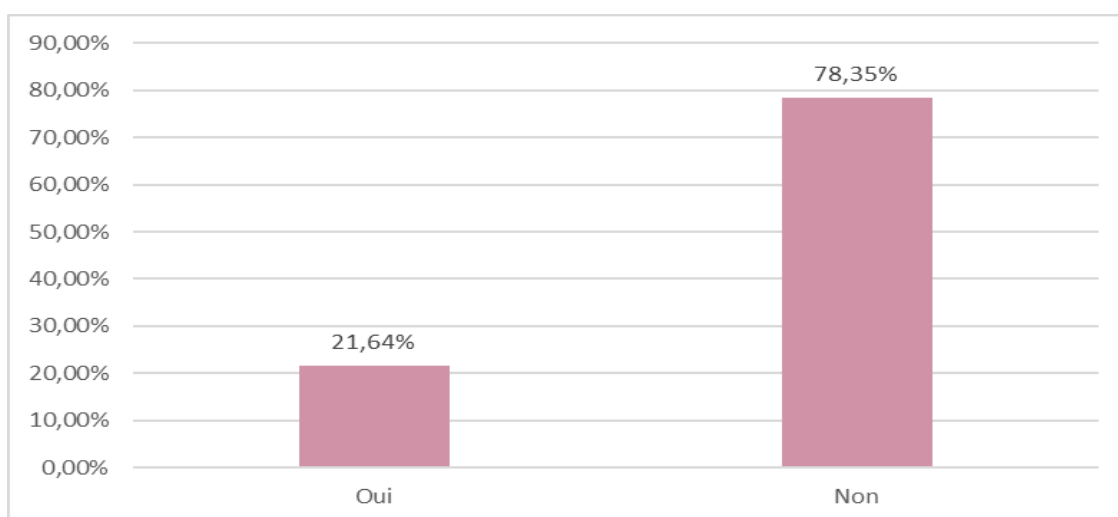


Figure 54 : Classification selon la connaissance ou non du médicament responsable de l'apparition de l'effet indésirable

Les médicaments suspectés dans l'apparition selon les cas étaient l'azithromycine avec un pourcentage de 52.33%, suivie de l'hydroxychloroquine chez cas soit 33.33%, suivie de la corticothérapie chez 2 cas soit 9.52% et finalement la Lévofloxacine chez un cas soit 4.76%.

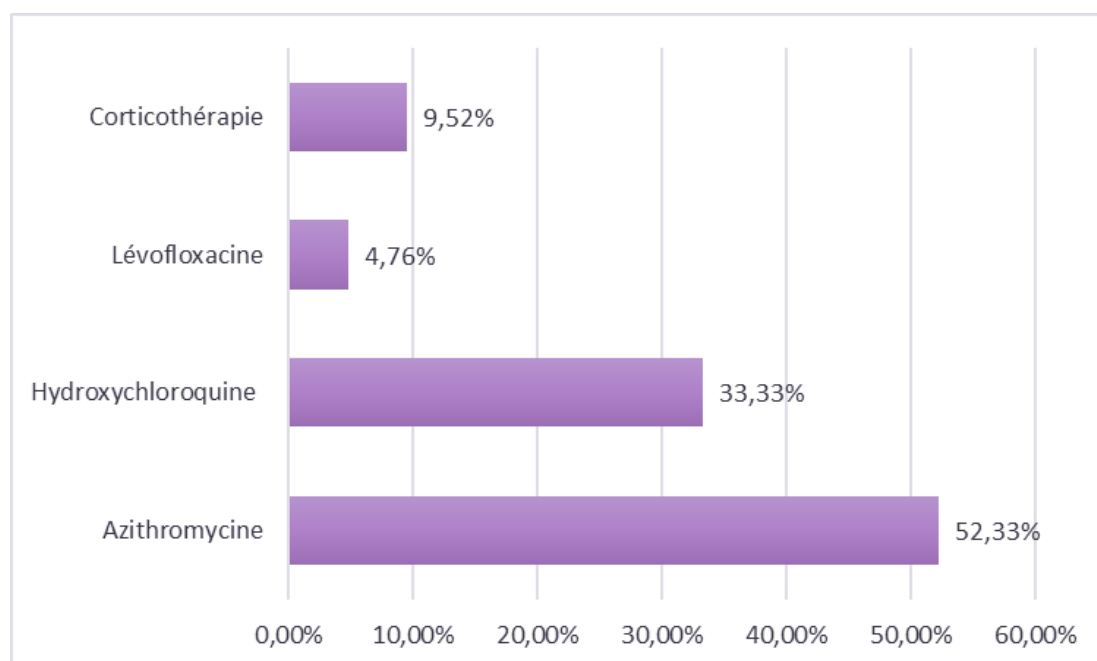


Figure 55 : Classification des médicaments selon la suspicion dans la survenue des effets indésirables

➤ **La conduite lors de l'apparition des effets indésirables :**

75 des cas soit 77.3 % ont continué leur traitement tandis que 22 soit 22.7% l'ont arrêté.

Suite à l'apparition des effets indésirables chez nos cas, plusieurs réactions ont été prises :

- 31 cas soit 32% ont notifié leur médecin de la survenue d'effets indésirables.

- Les pharmaciens d'officine ont été informés par 20 cas soit 20.60%
- 2 cas soit 2.1% ont notifié directement le Centre National de Pharmacovigilance/ Centre Anti Poison
- - Une majorité de 47 cas soit 45.30% auraient notifié s'ils avaient des informations sur le Centre de pharmacovigilance.

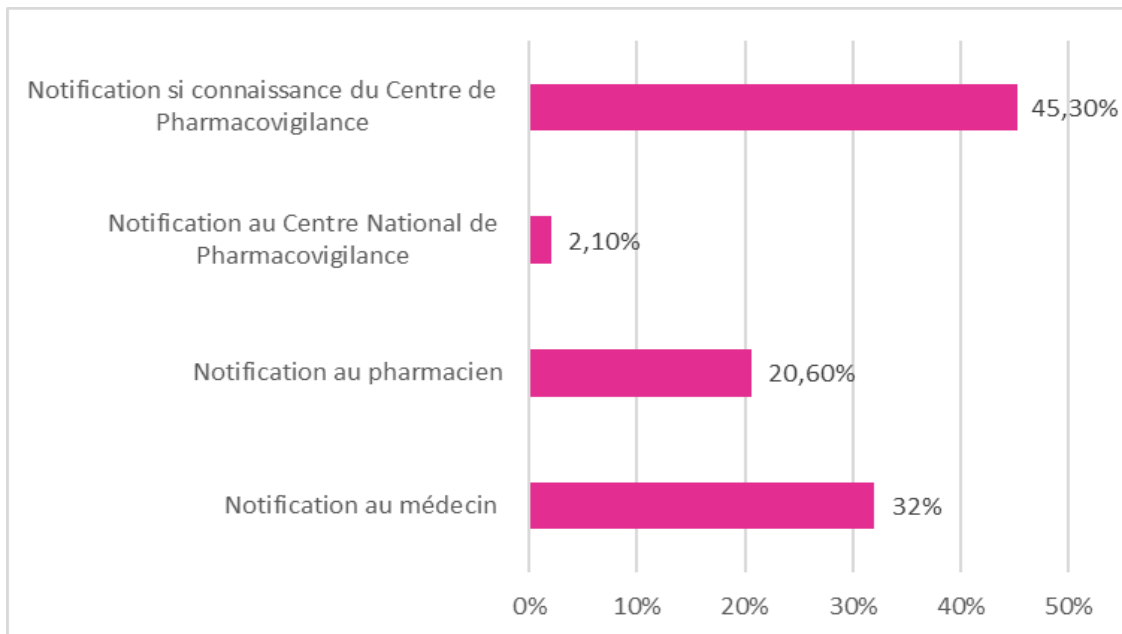


Figure 56 : Classification selon la conduite tenue lors de la survenue des effets indésirables

2- Discussion :

2.1- Définitions :

➤ Pharmacovigilance :

L'OMS a défini la pharmacovigilance comme « *la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments* » (257)

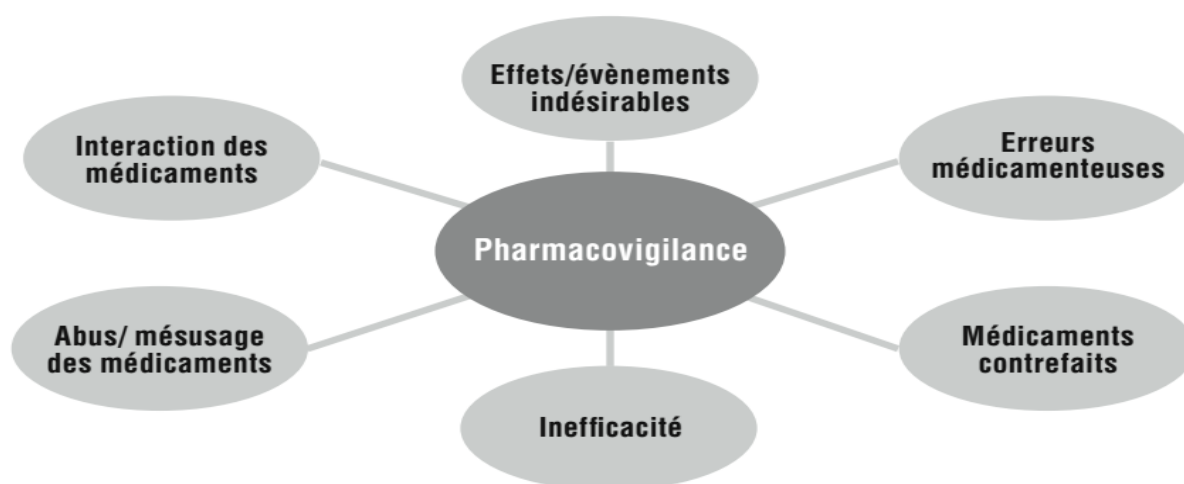


Figure 57 : Champ d'application de la pharmacovigilance (257)

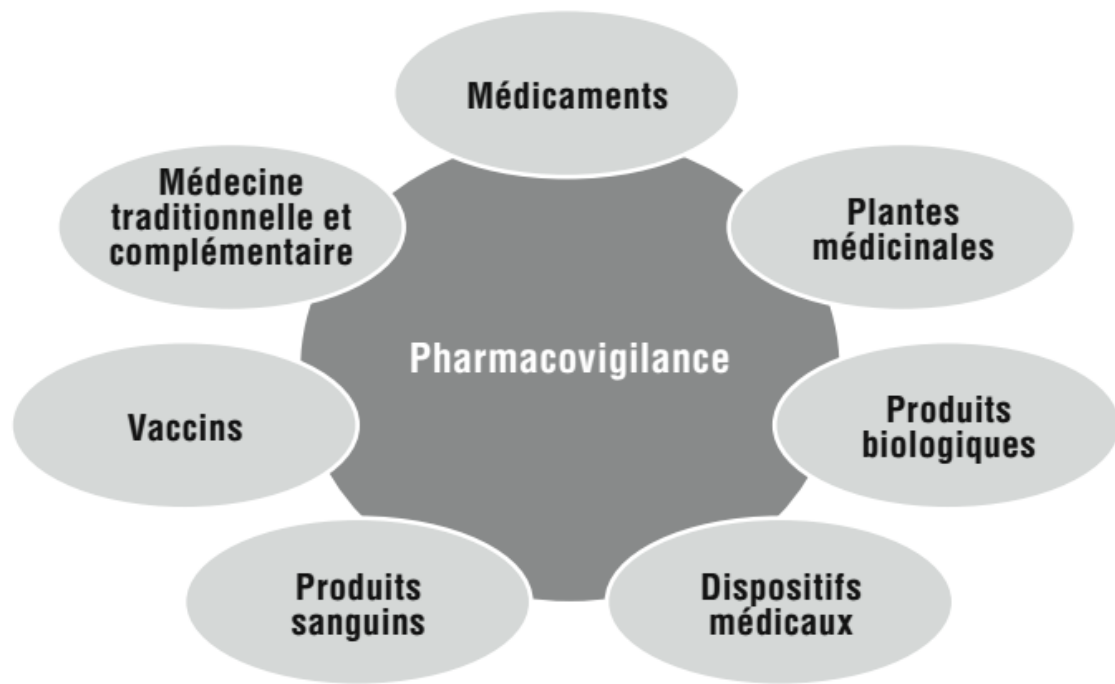


Figure 58 : Produits couverts par la pharmacovigilance (257)

➤ **Effet indésirable :**

L'effet indésirable est défini comme étant « *une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif ou d'une erreur médicamenteuse. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du médicament.* » (258)

2.3- – Organisation du système national de pharmacovigilance :

Le système national de pharmacovigilance comprend : (258)

A l'échelon central :

- La Commission National de Pharmacovigilance à rôle consultatif afin de soumettre des décisions au Ministre de la Santé,
- Le Centre National de Pharmacovigilance responsable de gérer les notifications et de manager l'activité de pharmacovigilance,
- Le Comité Technique de Pharmacovigilance

A l'échelon régional :

- Des correspondants de pharmacovigilance

Autres acteurs :

- Les prestataires de soins et les prescripteurs,
- Les entreprises du médicament et produits de santé
- Les patients
- Les associations de consommateurs et d'usagers.

2.4- Effets indésirables des médicaments :

Dans notre étude, 97 cas soit 31.20% ont noté une apparition des effets indésirables. Sur ces 97 cas, seulement 2 cas ont notifié directement le Centre National de Pharmacovigilance.

Les médecins et les pharmaciens sont été notifié respectivement par, 32% et 20.60% des cas.

Une majorité de 45.30% auraient notifié s'ils avaient des informations sur le Centre de pharmacovigilance. C'est dans ce cas où vient le rôle de pharmacien dans l'éducation du patient sur la méthodologie de notification des effets indésirables.

➤ **Azithromycine :**

Le maître des effets indésirables était les manifestations digestives avec un pourcentage de 81.40% ;

Durant cette période, la consommation en antibiotique a connu une importante augmentation.

L'utilisation d'antibiotiques peut avoir plusieurs effets négatifs sur le microbiote intestinal, notamment une réduction de la diversité des espèces, une altération de l'activité métabolique et la sélection d'organismes résistants aux antibiotiques, ce qui peut entraîner une diarrhée associée aux antibiotiques et une récurrence d'infections au *Clostridioides difficile*. (259)

Une administration de doses multiples de l'azithromycine a été incriminée dans l'apparition de signes digestifs : diarrhée/selles molles (4-5 %), douleurs abdominales (2-3 %), vomissements (1 %) et nausées (3-4 %). (260)

On a aussi noté un pourcentage de 10.30% de manifestations cardiaques ce qui peut être expliqué par le fait que l'azithromycine a été responsable des cas de prolongation de la repolarisation cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointe. L'utilisation de l'azithromycine doit être précédée de la réalisation d'un ECG (électrocardiogramme) afin d'éviter toute complication

L'azithromycine peut aussi provoquer une surinfection comme tous les antibiotiques, d'où la nécessité d'une surveillance des signes de surinfection. Dans notre étude, 4.10% des cas ont manifesté d'infections et d'infestations.

Des affections psychiatriques, du système nerveux et de l'oreille et du labyrinthe ont aussi été signalées lors de l'utilisation de cette molécule comme des effets indésirables à faible fréquence ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$). (261)

➤ **Hydroxychloroquine :**

L'hydroxychloroquine, dérivé de la chloroquine est un médicament à marge thérapeutique étroite donc un respect des modalités d'utilisation s'avère nécessaire afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables graves, notamment cardiovasculaires.

En se basant sur plusieurs essais, l'OMS ne recommande pas l'utilisation de l'hydroxychloroquine que ça soit dans la prévention ou le traitement du covid-19. La prise d'hydroxychloroquine pour prévenir le COVID-19 peut augmenter le risque de diarrhée, de nausées, de douleurs abdominales, de somnolence et de maux de tête. Cependant, elle peut être utilisée sans danger chez les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde). (262)

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a aussi recommandé contre l'utilisation de l'hydroxychloroquine, seule, ou en association à un macrolide, pour le traitement de la COVID-19 chez les patients pris en charge à domicile ou à l'hôpital, quel que soit le niveau de gravité. (263)

Parmi les effets indésirables les plus fréquents (plus de 10% des cas) on trouve : des douleurs abdominales ainsi que des nausées. Un pourcentage de 1 à 10% des cas ont noté l'apparition d'une diarrhée, des vomissements, une perte d'appétit, des maux de tête, des démangeaisons, des éruptions cutanées et des troubles de l'accommodation. (264) Ces données sont concordantes avec nos résultats ce qui peut expliquer la suspicion de l'incrimination de cette molécule dans l'apparition de ces effets indésirables chez les sujets l'ayant administrée.

➤ **Azithromycine + Hydroxychloroquine :**

Les patients recevant concomitamment ces traitements sont exposés à des prolongations possibles de l'intervalle QT corrigé (QTc) de l'électrocardiogramme de surface. La toxicité cardiaque de l'hydroxychloroquine est dose-dépendante et des cas d'arythmies graves ont été rapportés lors de surdosage mais aussi à dose thérapeutique.

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 ont une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et peuvent avoir des hypokaliémies profondes (<3.0 mmol/L). Il est essentiel de corriger toute hypokaliémie avant d'administrer hydroxychloroquine et/ou azithromycine ou, si le temps ne le permet pas de monitorer l'ECG en attendant l'effet des traitements permettant d'augmenter la kaliémie. (265)

L'hydroxychloroquine a été signalée sur un total de 2814 fois en rapport avec la covid-19 dans VigiBase. Sur ces 2814 signalement, 114 cas concernait l'utilisation unique de cette molécule et dans les cas restants il s'agissait d'une association principalement avec l'azithromycine qui a compté elle-même un total de 1784 signalements. (266)

VI. MESURES PROPHYLACTIQUE SUIVIES

➤ Quelles étaient vos mesures hygiéniques et prophylactiques ?

On peut résumer les réponses comme suit :

- Lavage régulier des mains + Utilisation des gels hydroalcooliques.
- Port du masque.
- Alimentation saine
- Stérilisation à l'alcool
- Distanciation
- Quarantaine
- Supplémentation en vitamines
- Vaccination
- Suivie des directives de l'OMS et du ministère de santé.

Exemples des réponses :

- « Hygiène stricte, masque, bonne alimentation, éviter les foules. »
- « Se laver régulièrement les mains. Bien s'alimenter pour booster notre système immunitaire. »
- « La vaccination est importante. »
- « Port du masque, gel hydroalcoolique, lavage des mains. »
- « Éviter les rassemblements bondés et les espaces intérieurs mal ventilés. »
- « Les antiseptiques, Vitamine c, Masque. »
- « J'ai suivi les normes décrite par le ministère de la santé et l'OMS »

➤ **Qui vous a conseillé de les suivre ?**

L'internet et la média étaient la source principale d'informations de 55% des cas de notre étude, suivie du pharmacien avec un pourcentage de 40% et 5% des médecins.

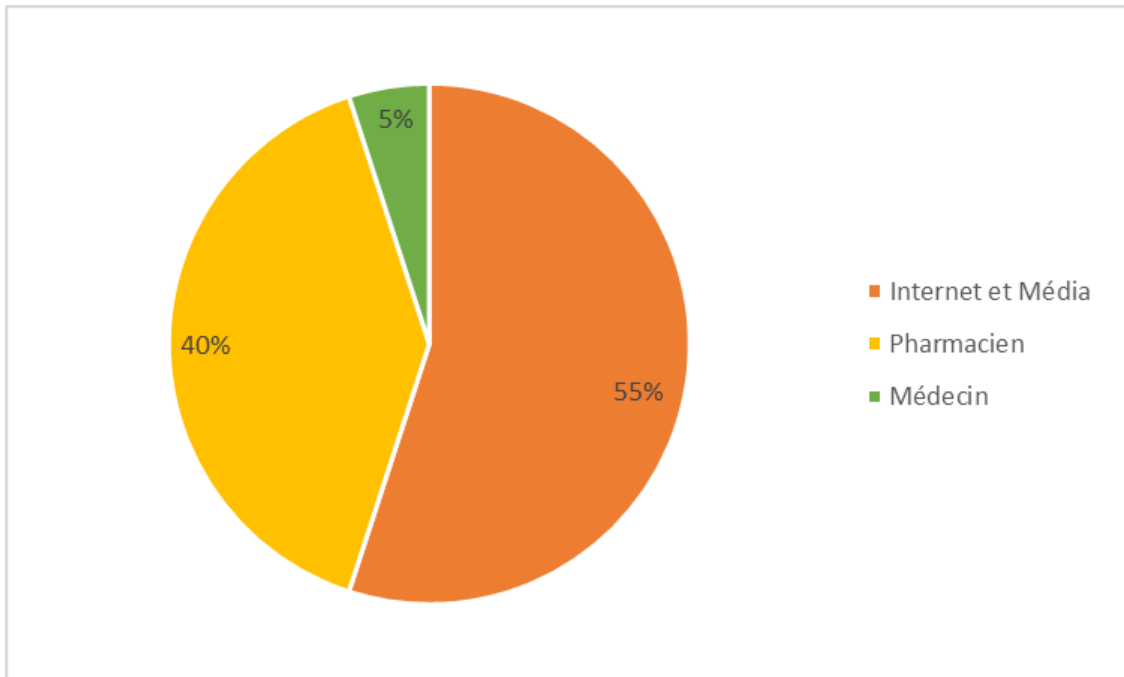


Figure 59 : Répartition selon la source d'information

Ces résultats montrent la forte implication du pharmacien en tant qu'éducateur de santé.

VII. PHARMACIEN ET PATIENT :

1- Résultats :

- **Avez-vous été informé des indications et des éventuels effets secondaires du traitement dispensé par votre pharmacien ?**

Sur un total de 311 cas, uniquement 237 cas soit 76.20% ont été informé par leur pharmacien de l'indication et les éventuels effets indésirables de chaque traitement dispensé.

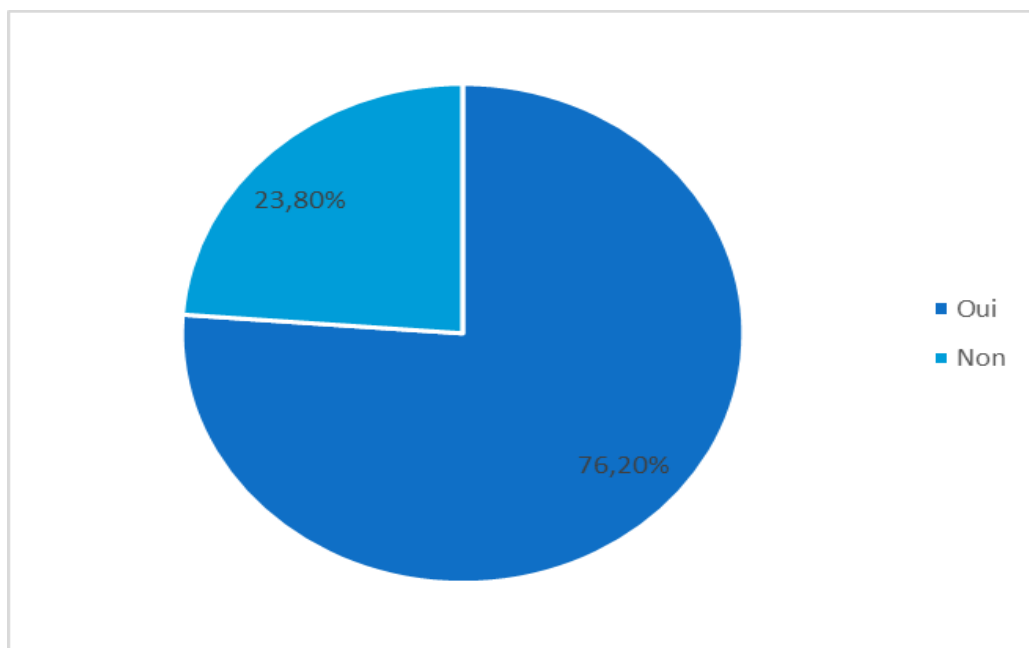


Figure 60 : Classification selon l'information sur les indications et les effets indésirables auprès du pharmacien

➤ **Quelles informations aurez-vous souhaité recevoir auprès de votre pharmacien concernant le COVID 19 ? Avez-vous des propositions ?**

Les réponses à cette question ont été nombreuses, les plus sollicitées étaient les suivantes :

- La vaccination, son intérêt et ses effets secondaires.
- Les modes de transmission du SARS-CoV-2.
- L'usage adéquat des gels hydroalcooliques et des masques.
- Post COVID : Le suivi du covid long et ses séquelles.
- Les effets indésirables des médicaments et les interactions médicamenteuses.
- Les dernières recommandations sur le traitement de la COVID-19.
- Les variants de COVID.
- Les mesures hygiéno-diététiques / renforcement d'immunité
- La nécessité d'un bilan général avant traitement.
- Le suivi du covid long et les séquelles du covid.

Certains cas ont pris l'occasion pour partager leur expérience avec leur pharmacien :

- Le pharmacien a gardé un contact avec les patients afin de faire le suivi sur les médicaments (sur prescription ou non) et leurs effets sur la santé.

- Les pharmaciens ont joué un rôle important durant la période du covid, car la plupart des gens préfèrent demander au pharmacien le plus proche les informations nécessaires au lieu de partir chez un médecin.
- Encourager au port du masque en offrant des bavettes gratuitement.

2- Discussion :

Pour faire face efficacement à toute pandémie, les pharmaciens doivent être bien informés sur la prévention, la transmission, les symptômes et le traitement des maladies.

Les pharmaciens ont contribué de manière significative à la réponse nationale marocaine à la pandémie COVID-19 en répondant aux besoins d'information et d'éducation du public d'urgence.

Les résultats de notre étude ont montré que le pharmacien marocain a joué un rôle actif dans la prévention, l'éducation du public et le contrôle de la COVID-19 d'une manière fondée sur des données probantes. Elles ont aussi révélé la nature positive de la relation entre pharmacien et patient qui est devenue encore plus solide et en améliorant l'adhésion au traitement ainsi que l'éducation.

VIII. LIMITE DE L'ETUDE :

Parmi les limites de notre étude, on peut noter le fait que l'enquête a été réalisée en ligne. Cela exclut une part de la population qui n'a pas accès à internet. D'autres études devraient être menées, sur un échantillon plus large, pour évaluer la continuité des constats positifs révélés par cette étude.



*Chapitre III : Rôle du
pharmacien dans la crise
sanitaire du covid-19*



La prévention et la gestion de cette maladie virale respiratoire hautement transmissible nécessitent une approche holistique et interprofessionnelle qui comprend l'expertise des médecins dans toutes les spécialités, des infirmières, des pharmaciens, des experts en santé publique et des autorités gouvernementales. En travaillant tous en collaboration et en partageant ouvertement des informations, ils apportent des résultats positifs à la fois pour les patients ainsi que la société dans son ensemble. Pourtant, il existe un manque général de coordination entre les hôpitaux et les soins de santé communautaires ce qui pose un défi à l'intégration des pharmaciens d'officine dans les interventions d'urgence sanitaire et à leur prestation de services cliniques pendant les crises sanitaires.

Une étude Delphi menée en 2018 avec un groupe d'experts internationaux d'intervenants clés dans le domaine de la santé et de la pharmacie en cas de catastrophe a identifié 43 rôles que les pharmaciens pourraient assumer en cas de catastrophe (267), y compris des rôles dans les quatre phases de la gestion des urgences (c'est-à-dire la prévention/l'atténuation, préparation, rétablissement, réponse) (268).

Depuis le début de l'épidémie de COVID-19, les pharmaciens communautaires ont joué un rôle important dans la réponse des soins de santé primaires de première ligne à la COVID-19. En effet, les pharmaciens sont restés largement accessibles et disponibles pour la communauté et ont donc souvent été le premier point de contact du public (269,270).

Leur rôle s'est élargi au cours de la pandémie, car ils ont progressivement assumé les rôles d'éducateurs, de testeurs et de vaccinateurs.

Les pharmaciens d'officine ont la responsabilité partagée de : (269)

- Assurer un stockage et un approvisionnement adéquats des stocks appropriés de produits et dispositifs pharmaceutiques, tels que les médicaments, les masques, etc. ;
- Informer et éduquer le public ;
- Conseiller ;
- Orienter les patients ;
- Promouvoir la prévention des maladies ;
- Promouvoir la lutte contre les infections.
- Pharmacovigilance

Afin d'assurer une prise en charge adéquate des patients infectés par le SARS-CoV-2, le pharmacien doit garantir la continuité des activités pharmaceutiques en promettant une zone « safe » pour l'exercice ainsi que la formation et la gestion du personnel de la pharmacie.

➤ **Assurer une zone « safe » pour l'exercice :**

La protection du personnel de la pharmacie et des patients doit être assurée en réduisant le risque de contamination afin garantir des soins adéquats. (271–273)

Les recommandations à suivre sont :

- Afficher à l'intérieur et à l'extérieur de la pharmacie les mesures de prévention ;
- Installer des barrières physiques adéquates tels que le plexiglas sur le comptoir ;
- Aérez ou ventilez la pharmacie ;
- Encouragez les paiements électroniques ;
- Obliger le port de masque pour le personnel et les patients ;
- Eviter les contacts physiques (pas de mesurer la tension artérielle) ;
- Fournir le matériel de désinfection aux employés ;
- Dépister gratuitement la température frontale ;
- Procurer d'un distributeur de solution hydroalcoolique ou de gel pour les patients dans l'accueil de la pharmacie ;
- Conseillez aux patients de garder une distance de sécurité d'au moins 1 mètre entre eux pendant qu'ils attendent, et utilisez des bandes de marquage au sol pour indiquer où ils peuvent se tenir.

➤ **La formation et la gestion de personnel de la pharmacie :**

Il est recommandé alors :

1. De répartir l'équipe en équipes chaque fois que cela est possible (par exemple, une le matin et une l'après-midi), avec la fermeture éventuelle de l'officine entre elles, pour désinfecter l'ensemble de

l'officine, en veillant à ce que les membres de chaque équipe ne se croisent pas ;

2. D'utiliser des masques et d'effectuer de préférence des tâches de back-office chez les employés atteints de maladies qui compromettent leur système immunitaire. Les mesures d'hygiène des mains doivent être renforcées ;
3. De changer les blouses plus souvent par les employés ;
4. D'éviter le port d'accessoires tels que les bracelets, les montres et les bagues ;
5. Les cheveux longs ou la barbe peuvent réduire l'efficacité des masques.
6. Chaque fois qu'il est nécessaire de mettre un masque et/ou des lunettes de protection, l'hygiène et la désinfection des mains doivent être effectuées avant et après. (236)

I. PHARMACIEN ET PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

COVID :

1-Gestion du stock et l'accès aux principaux médicaments, équipements, et installations :

Les pharmacies permettent de garantir l'approvisionnement en médicaments, notamment ceux utilisés pour la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies. Cependant, la pandémie de COVID-19 a entraîné un déséquilibre flagrant entre l'offre et la demande.

Les pharmacies sont un réseau de proximité de distribution des produits de protection. La circulaire 75DMP/00 relative à l'approvisionnement du marché national en médicaments a été adressée le 18 mars 2020 par la Direction du médicament et de la pharmacie. Cette correspondance a obligé les pharmaciens d'officine à déclarer à la DMP tout problème lié à l'approvisionnement en médicaments. Elle a aussi exhorté à dispenser les médicaments aux patients dans une limite d'un mois de traitement ceci pour permettre une équitable disposition en traitement. (274)

Suite à une pénurie en préparations hydroalcooliques où le circuit habituel n'a pas pu assurer un approvisionnement répondant aux besoins de la population, le ministère de santé a adopté la Décision n° 79DMP/00 le 17 mars 2020, qui a autorisé la préparation des produits biocides hydroalcooliques destinés à l'hygiène humaine au sein des officines de pharmacie. (275) De plus, Une étude a révélé que 87.8% des pharmaciens sur un total de 1067 disposent d'un stock en préparations hydroalcooliques, sur les 12 régions du royaume,

alors qu'uniquement 6.4% des pharmaciens disposaient d'un stock en masques chirurgicaux et 9.2% en masques FFP2. (220)

A la mi-mars, afin de pouvoir soigner tous les malades, l'Etat marocain a racheté l'intégralité du stock de chloroquine et d'hydroxychloroquine à la filiale marocaine du laboratoire français Sanofi, qui a produit les premiers lots sur le territoire marocain.

Les portes des officines ont resté ouvertes tout le long de la pandémie à tout le monde, y compris pendant le couvre-feu ayant lieu le mars 2020. Les astreintes étaient améliorées de façon de chaque quartier disposait de sa propre de pharmacie de garde.

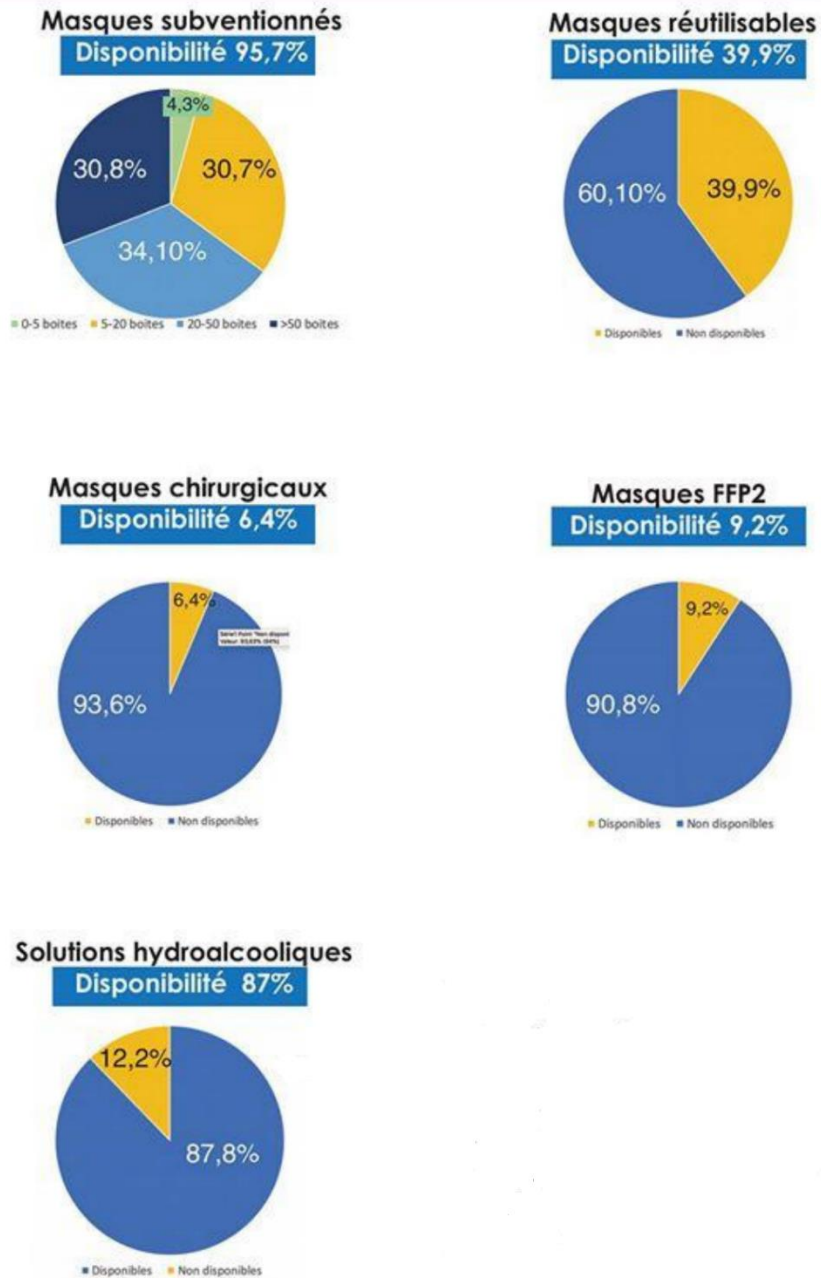


Figure 61 : Disponibilité des masques et des préparations hydroalcooliques dans les pharmacies marocaines (20 mai 2020) (220)

2- Education thérapeutique du patient :

Les pharmacies ont un rôle central à jouer non seulement pour garantir l'accès aux médicaments et aux dispositifs médicaux, mais aussi en matière de santé publique, notamment en informant le public sur les mesures préventives, en conseillant sur les précautions comportementales et dans l'évaluation des risques, la détection précoce et l'orientation des personnes suspectées d'être à haut risque d'infection.

2.1- Renouvellement des ordonnances :

Pendant la pandémie, le pharmacien marocain a assuré le renouvellement des ordonnances pour les patients atteints de maladies chroniques et notamment en psychiatrie, pour ne pas déstabiliser leur état de santé, même en l'absence d'ordonnances valides.

Dans d'autres pays tels que le Canada, les pharmaciens sont même autorisés à prescrire des substances contrôlées dans des circonstances limitées. (276,277) La FDA a autorisé les pharmacies agréées de prescrire Paxlovid aux patients éligibles, avec certaines limitations pour garantir une évaluation appropriée des patients et la prescription de Paxlovid. (278) L'extension des droits de prescription non médicale aux pharmaciens vise à améliorer les soins aux patients de diverses manières, telles que l'amélioration de l'accès à des soins en temps opportun et la maximisation de l'utilisation des connaissances et des compétences des professionnels de la santé, améliorant ainsi l'efficacité de la prestation des soins de santé. (279)

2.5- L'information par rapport à covid-19 :

Les patients peuvent se présenter à la pharmacie avec des questions ou des préoccupations concernant les nouvelles informations sur la COVID-19. Les pharmaciens sont alors dans l'obligation d'éduquer les patients sur la maladie COVID-19. 86.70% des cas de notre étude ne connaissaient pas les différentes phases de covid ce qui explique l'utilisation abusive et non justifiée de la corticothérapie pendant la phase virale.

Les pharmaciens doivent aussi se tenir régulièrement informés des dernières directives cliniques sur les options diagnostiques et thérapeutiques et préventives disponibles dans la gestion du COVID-19, en particulier compte tenu de l'émergence de nouvelles variantes du SARS-CoV-2, qui pourraient avoir un impact considérable sur la morbidité et la mortalité. Leur expertise et leurs connaissances doivent être utilisées pour clarifier activement les malentendus et démystifier les mythes au public et les guider pour utiliser des ressources fiables. Par exemple, des recommandations ont été formulées à partir de preuves non concluantes d'interrompre l'utilisation des médicaments du système rénine-angiotensine-aldostérone, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en raison de la crainte d'une aggravation du pronostic. Dans des périodes comme celle-ci, les pharmaciens jouent un rôle clé en fournissant des informations de santé précises sur les médicaments et sur la sécurité et la pertinence des nouveaux vaccins et options de traitement.

Ils doivent aussi manier l'anxiété et le stress des patients.

2.6- Conseils pharmaceutiques :

- . Assurer la sécurité de l'environnement du malade
- . Assurer la bonne utilisation des médicaments
- . Assurer un bon suivi de l'état du patient
- . Assurer une meilleure compréhension de la maladie et sa prise en charge.

Les personnes ayant des symptômes respiratoires aigus se présentent régulièrement en pharmacie pour obtenir des traitements, qu'ils soient prescrits (par exemple, antibiotiques et antiviraux) ou en vente libre (par exemple, décongestionnants nasaux, antipyrétiques et analgésiques). Les pharmaciens peuvent ainsi identifier et dépister les individus pour un potentiel COVID-19.

Le pharmacien doit fournir à la personne un masque facial à usage unique et lui conseiller d'effectuer un test de confirmation et de s'isoler en cas d'infection positif et également de suivre le protocole thérapeutique national. La prise en charge des patients à l'officine est très délicate, chaque cas doit être traité individuellement selon son histoire de maladie et sa symptomatologie.

Une étude évaluant l'impact des consultations initiées par les patients sur leurs comportements en matière de recherche de soins, a révélé que 85 % des patients qui consultent un pharmacien pour un problème peuvent être capables de gérer leurs malaises en se soignant eux-mêmes sous la direction d'un pharmacien. 18 % de ces patients ont évité de se rendre aux urgences parce qu'ils ont pu consulter un pharmacien à la place. (280)

Le pharmacien d'officine aide à soulager les symptômes en conseillant des médicaments OTC tels que les antitussifs pour une toux sèche, les expectorants pour une toux grasse et des antipyrétiques, permettant ainsi l'amélioration de la qualité de vie du patient.

Pour les patients avec une maladie chronique connue, le pharmacien pourra également conseiller la réalisation de certaines analyses biologiques et c'était le cas chez 46.66% de nos patients.

En tant que spécialiste de médicaments, le pharmacien d'officine devra continuer à aborder les questions liées aux médicaments avec les patients souffrant de maladies chroniques afin de s'assurer que leurs conditions sont contrôlées et qu'ils restent en bonne santé.

Dans notre étude, l'hypertension artérielle et le diabète étaient les principales pathologies chroniques présentes dans notre échantillon.

2.3.1- Pharmacien et diabétique :

Pendant la pandémie de COVID-19, un contrôle strict des niveaux de glucose et la prévention des complications du diabète pourraient être cruciaux chez les patients atteints de diabète sucré pour maintenir une faible sensibilité et prévenir les évolutions sévères de COVID-19.

Dans notre étude, 16.40% étaient diabétiques et 10.90% avaient des maladies cardiovasculaires. Le pharmacien pourra alors expliquer à ces cas que le diabète sucré et les maladies cardiovasculaires sous-jacents sont considérés comme des facteurs de risque de gravité accrue de la COVID-19 et de pires résultats, y compris une mortalité plus élevée.

Les agents pharmacologiques à l'étude pour le traitement du COVID-19 peuvent affecter le métabolisme du glucose, en particulier chez les patients atteints de diabète sucré ; par conséquent, une surveillance fréquente de la glycémie et un ajustement personnalisé des médicaments sont nécessaires.

Il existe des preuves (281) qui ont suggéré que l'insuline et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 peuvent être utilisés en toute sécurité chez les patients atteints de diabète sucré et de COVID-19 ; la metformine et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose 2 pourraient devoir être arrêtés chez les patients à haut risque de maladie grave. Donc, une visite au médecin pour discuter la possibilité de changement de traitement pourra s'avérer crucial chez certains patients.

Il conseillera aussi cette catégorie de suivre strictement les règles générales de prévention et surveiller plus fréquemment les niveaux de glucose, pratiquer une activité physique, manger sainement et contrôler les autres facteurs de risque.

2.3.2- Pharmacien et hypertendu :

Dans notre série d'étude, 16.40% avait l'hypertension artérielle comme une comorbidité.

La pandémie a entraîné de grands changements dans la vie quotidienne. Les gens ont adopté un mode de vie plus sédentaire, le niveau de stress a augmenté et la consommation de ce qu'on appelle la malbouffe a augmenté : autant d'éléments qui peuvent entraîner un risque d'hypertension et l'aggraver chez les sujets qui en souffre déjà. Ici vient le rôle du pharmacien d'officine comme éducateur.

Il est donc important, pour se prémunir de cette éventualité, de reprendre une hygiène de vie saine et, en cas de suspicion sur la maladie, de consulter immédiatement son médecin.

Le pharmacien conseillera de :

- Consacrer du temps pour l'exercice physique qui est un facteur protecteur contre l'hypertension
- Eviter de fumer
- Suivre un régime alimentaire sain et d'éviter une alimentation trop riche en sodium et potassium
- Eviter la prise de l'alcool
- Surveillance de la glycémie si le sujet est diabétique
- Eviter le stress
- Eviter les formes effervescentes et l'automédication.

2.3.3- Pharmacien et autres cas :

Les patients COVID-19 présentent un risque accru de coagulopathie. Ce trouble est provoqué par l'augmentation des D-dimères qui est due à une intense inflammation qui stimule ainsi la fibrinolyse intrinsèque dans les poumons et déverse les cytokines pro-inflammatoire dans le sang. (205) D'où la nécessité de la réalisation d'un bilan inflammatoire.

Le pharmacien suggèrera un dépistage primaire du profil de coagulation, ainsi que l'estimation des taux de D-dimères et de fibrinogène, pour aider à reconnaître rapidement les patients à haut risque et à prédire le pronostic. Un diagnostic et une intervention précoces avec des anticoagulants peuvent améliorer le pronostic et les complications associées

Pour les autres cas comme les asthmatiques et les patients à maladies cardiovasculaires, le pharmacien conseillera d'un strict suivi de leur traitement et de contacter leur médecin prescripteur si complication de leur état.

2.7- Lutte contre l'automédication :

Eviter l'automédication est une règle à laquelle il ne faut pas déroger !

Durant cette pandémie, l'automédication a pris de l'ampleur suite à la multiplication des informations sur les médicaments diffusés sur les réseaux sociaux et les chaînes d'information. L'hydroxychloroquine a été utilisée en automédication avec d'autres substances telles que les vitamines et les compléments alimentaires.

L'automédication doit être évitée et la consultation chez son médecin traitant doit être encouragée.

2.8- Pharmacovigilance :

L'analyse pharmaceutique est le cœur du métier de pharmacien.

Le pharmacien fournira des conseils sur les contre-indications, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables des médicaments.

Dans notre étude, 45.30% de nos cas ignorent l'existence du le Centre National de Pharmacovigilance/ Centre Anti Poison. Ici vient le rôle du pharmacien en tant qu'éducateur pour familiariser le patient à la notification en cas d'apparition d'un effet indésirable quel que soit sa gravité.

2.5.1- Traitement médicamenteux :

Conseils :

- Chez les patients avec antécédents cardiaques, l'emploi de l'hydroxychloroquine, a fortiori en association à l'azithromycine, doit être très prudente et faire l'objet d'une surveillance accrue.
- Expliquer au patient que ce risque est majoré dans le contexte d'infection à COVID-19 souvent accompagné d'une hypokaliémie profonde.
- Rappeler au patient les symptômes cliniques devant faire suspecter une arythmie et qui peuvent être frustes : étourdissements, malaises, voire syncope, palpitations récentes.
- Chez les patients diabétiques, une précaution est nécessaire lors de l'emploi des antidiabétiques hypoglycémiantes (exemple des sulfamides) car des cas d'hypoglycémie ont été notifiés lors de l'administration de l'hydroxychloroquine.
- Eviter une supplémentation excessive en vitamines. Exemple de la vitamine C qui peut causer des effets néfastes allant d'une simple diarrhée et douleurs abdominales à un risque réel d'hémolyse chez les sujets avec une déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase. (Ne pas dépasser 2000mg en apport journalier)

Plusieurs conduites à tenir ont été proposées par le Comité Technique et Scientifique Consultatif en ce qui concerne l'utilisation concomitante de l'hydroxychloroquine et l'azithromycine. La figure ci-dessous illustre ces actions correctives.

Tableau XVIII Actions préventives et correctives devant les effets indésirables pouvant être observés chez les patients traités par la chloroquine, l'hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine dans le cadre de l'infection par SARS-CoV-2. (282)

EFFET INDÉSIRABLE	ACTIONS PRÉVENTIVES	ACTIONS CORRECTIVES
Atteintes gastro- intestinales	Prendre les médicaments après les repas avec une alimentation pauvre en épices et en gras	- Associer un traitement symptomatique en respectant l'intervalle de deux heures pour éviter les interactions qui réduisent l'absorption de la Cq et HCq. Ne pas utiliser la Dompéridone, le Métoclopramide ou l'Ondansetron en cas de vomissements pour éviter le risque de troubles du rythme, notamment de torsades de pointe. - Arrêter le traitement après évaluation de la balance bénéfices/risques en cas de douleurs rebelles ou nausées et vomissements persistantes. <i>A noter que les troubles digestifs peuvent être liés à l'infection par le virus SARS-COV-2 et représenter parfois la seule manifestation clinique surtout en début de la maladie.</i>
Troubles cardiaques	- Anamnèse poussée pour détecter les contre-indications et les facteurs de risque - ECG avant puis à 4 H et puis de façon journalière - Ionogramme : pour détecter une hypokaliémie - Supplémentation potassique si hypokaliémie surtout chez les patients traités par diurétiques hypokaliémisants	- QRS entre 450 et 500 ms : Arrêt de l'azithromycine ou tout autre médicament associé qui allonge le QT - QRS > 500ms : Arrêt de traitement sauf avis contraire du staff selon la balance bénéfice/risque
Atteintes hépatobiliaires	Suivi du bilan hépatique	- Demander l'avis d'un spécialiste pour évaluer la sévérité et juger de la CAT : - Adaptation de posologies - Arrêt du traitement
Atteinte oculaires	Surveillance chez les patients à risque	- En cas de troubles de l'accommodation, il n'est pas nécessaire d'arrêter le traitement sauf avis contraire d'un ophtalmologiste. Il s'agit de troubles réversibles qui disparaissent après quelques jours de traitement. - Contrôle post traitement
Atteintes cutanées	Détecter les allergies connues	Demander l'avis d'un dermatologue : - Si atteinte bénigne : traitement symptomatique associé - Si atteinte grave : Arrêt du traitement et contre-indication définitive
Atteintes psychiatriques	Détecter les facteurs de risque chez les sujets âgés	- Troubles psychiatriques légers (anxiété, insomnie) : traitement symptomatique - Trouble psychiatrique sévère ou décompensations psychiatriques graves : Arrêt du traitement
Hypoglycémies	Contrôle régulier de la glycémie	- Corriger la glycémie - Adapter les doses d'hypoglycémisants chez le diabétique.
Atteintes neurologiques	- Rechercher les facteurs de risque - Eviter l'association à la cimétidine ou à la ciclosporine qui augmentent le risque de toxicité de la CQ et de l'HCQ	Demander l'avis d'un neurologue pour évaluer la gravité des symptômes - Traitement symptomatique si signes mineurs ou modérés - Arrêt du traitement si symptômes graves
Atteintes hématologiques	Faire des NFS régulièrement	Avis spécialisé pour réévaluer la balance bénéfice/risque

2.5.2- Vaccin :

Rassurer le patient que la survenue d'effets indésirables légers est probable, tels que la fièvre, des maux de tête, une fatigue, une douleur au point d'injection. Il ne faudra pas s'inquiéter. Par contre, tout effet indésirable grave doit être notifié soit à votre pharmacien, médecin prescripteur ou au Centre national de pharmacovigilance.

Quelques conseils :

- Prendre une courte sieste pendant la journée, après l'administration du vaccin.
- Pour soulager la douleur ou l'enflure du bras où vous avez reçu la pique :

 - Appliquez une débarbouillette propre, fraîche et humide sur la zone,
 - Utilisez ou continuez à bouger votre bras.

- Pour réduire l'inconfort dû à la fièvre :

 - Buvez beaucoup de liquides,
 - Habillez-vous avec des vêtements confortables,
 - Prenez un antipyrétique tels que le paracétamol.

- Si vos symptômes s'aggravent ou si vous inquiétez, appelez la cellule Allo YAQADA (080-100-47-47) qui est destinée à fournir les informations nécessaires sur le coronavirus avec une disponibilité de 24/7.

- Expliquer au patient que si vous avez une température élevée qui dure plus de 2 jours, une nouvelle toux continue ou une perte ou un changement de votre odorat ou de votre goût, vous pourriez avoir le COVID-19. Restez chez vous et faites un test.
- Expliquer au patient qu'il ne peut pas attraper la COVID-19 à partir du vaccin, mais qu'il l'a attrapé juste avant ou après votre vaccination.
- Convaincre le patient que le risque d'infection par le SRAS-CoV-2, de maladie grave et de décès a diminué dans les populations à forte couverture vaccinale.
- Promouvoir la vaccination contre la grippe : le virus de la grippe et le COVID-19 co-circuleront pendant les mois d'hiver.

2.9- Questions de nos cas :

Parmi les questions les plus posées par nos cas, on retrouve l'usage correct d'une bavette.

- Comment mettre, utiliser, enlever et jeter un masque ? (269)

1. Avant de toucher le masque, nettoyez vos mains avec un produit à base d'alcool ou du savon et de l'eau.
2. Avant de mettre le masque, vérifiez qu'il n'est pas déchiré ou troué.
3. Orientez quel côté est le côté supérieur (généralement là où se trouve la bande métallique ou le bord rigide).

4. Assurez-vous que le bon côté du masque (généralement le côté coloré) est tourné vers l'extérieur.
5. Placez le masque sur votre visage. Pincez la bande métallique ou le bord rigide du masque pour qu'il prenne la forme de votre nez.
6. Après utilisation, enlevez le masque ; retirez les boucles élastiques derrière les oreilles, tout en maintenant le masque éloigné de votre visage et de vos vêtements. Évitez de toucher les surfaces potentiellement contaminées du masque.
7. Jetez le masque dans une poubelle fermée immédiatement après son utilisation.
8. Se laver les mains après avoir touché ou jeté le masque. Utilisez un gel pour les mains à base d'alcool ou, si elles sont visiblement sales, lavez-vous les mains à l'eau et au savon. Lavez également votre visage si possible.

Face masks should only be used by

- ✓ Individuals with symptoms of respiratory infection such as coughing, sneezing, and sometimes fever
- ✓ Health care workers
- ✓ Persons taking care of or in close contact with someone with a respiratory infection

How do I use a face mask?

- 1 Wash hands for at least 20 seconds prior to putting on a face mask.
- 2 Place face mask over nose and mouth. Ensure a tight seal with no gaps and secure elastics or straps.



- 3 Avoid touching the front of the face mask. If you do, wash hands for at least 20 seconds.
- 4 Remove the face mask without touching the front. Discard in a closed bin.
- 5 Wash hands again for at least 20 seconds.



Figure 62 : Usage correct du masque (269)

3-Orientation des patients :

Envoyer les patients atteints de maladies auto-immunes traités à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine dans les pharmacies des délégations provinciales pour un traitement gratuit.

Référer les patients suspects d'infection dans des laboratoires qui pratiquent la PCR.

Orienter les patients positifs vers un centre médical qui traite les cas de Covid-19 et leur conseiller d'appeler l'équipe Covid-19.

Diriger vers les sites de vaccination de masse la plus proche.

II. AUTRES ROLES DU PHARMACIEN DANS LA GESTION DE LA COVID-19 :

1- Dépistage précoce :

Le pharmacien est le professionnel de santé qui est le plus en contact avec le patient. Il est apte de pouvoir déceler les symptômes révélateurs du covid-19 et ainsi demander au patient de réaliser des tests de confirmation.

Il pourra aussi éclaircir la confusion contre une simple grippe et la maladie du COVID-19, surtout que les symptômes sont souvent confondus et que l'infection au covid peut passer inaperçu chez plusieurs cas.

Il existe une catégorie de patient avec une notion de contact avec un cas confirmé ou probable mais qui ne présente toujours pas de symptômes. Dans ce cas, le pharmacien joue un rôle d'éducateur ceci en le sensibilisant sur les différents possibles scénarios mais également l'assurer. Un traitement préventif (vitamines et minéraux) peut être instauré. De plus, le pharmacien insistera sur la nécessité de réalisation de test de confirmation, du port de masque et de l'isolement afin de limiter une probable contamination de son entourage.

En France, les pharmaciens d'officine sont autorisés à réaliser des TROD et les évaluer selon l'arrêté du 1^{er} aout 2016. (283)

Pour les personnes confirmées non infectées par le SARS-CoV-2, ils devraient :

1. Éviter les grands rassemblements et les espaces fermés bondés ;

2. Maintenir une distance d'au moins 1 à 2 mètres de tout individu présentant des symptômes respiratoires COVID-19 (par exemple, toux, éternuements) et de tout individu en général, en cas de transmission communautaire de la maladie ;
3. Se laver fréquemment les mains, en utilisant un produit de friction pour les mains à base d'alcool si les mains ne sont pas visiblement souillées ou du savon et de l'eau ;
4. Si vous toussiez ou éternuez, couvrez-vous le nez et la bouche avec un coude plié ou un mouchoir en papier ;
5. En cas de toux ou d'éternuement, couvrir le nez et la bouche avec un coude plié ou un mouchoir en papier, jeter le mouchoir immédiatement après usage et se laver les mains ;
6. S'abstenir de toucher la bouche, le nez et les yeux avant de se laver les mains ;
7. Éviter de rendre visite aux personnes âgées à leur domicile ou dans les maisons de retraite, car elles sont particulièrement vulnérables au COVID-19.

2-Sensibilisation sur la vaccination :

Le pharmacien a joué un rôle important dans la sensibilisation de la population à la vaccination, en les encourageant et leur affirmant que lui-même est vacciné.

Le risque d'infection par le SARS-CoV-2, de maladie grave et de décès a diminué dans les populations à forte couverture vaccinale.

Dans certains pays les pharmaciens sont autorisés à vacciner les patients. Une enquête à Porto Rico a rapporté que plus de 75 % des pharmaciens communautaires étaient disposés à traiter et à administrer des vaccins aux patients. (284)

Les pharmaciens ont toujours été le fournisseur de soins de santé le plus accessible ; cela est particulièrement vrai à l'ère du COVID-19. Les pharmacies communautaires sont restées ouvertes au public malgré des restrictions de confinement plus strictes. En tant que cliniciens de santé hautement fiables, ils jouent un rôle essentiel pour combler les lacunes qui sont exacerbées par la pression supplémentaire sur le système et l'accès réduit aux fournisseurs de soins de santé.

Les médias, le public et les politiciens ont souvent négligé les pharmaciens en tant que prestataires de soins de santé essentiels de première ligne pendant la pandémie de COVID-19, mais la liste des contributions des pharmaciens d'officine a pu changer cette perspective durant cette pandémie.

Le pharmacien d'officine marocain a joué un rôle primordial dans la sensibilisation de la population à la vaccination.

Il a pu conseiller et assurer le patient marocain de l'innocuité et l'importance de l'administration du vaccin afin de se protéger et protéger les autres.



Les pharmaciens d'officine étaient au premier rang et ont joué divers rôles dans le soutien du système de santé pendant la COVID-19, ils ont assuré l'approvisionnement des médicaments et leur dispensation aux patients, éduqué les patients sur les services de télésanté, évalué les patients pour le renouvellement des médicaments chroniques, clarifié les idées fausses sur les traitements de la COVID-19, contribué au dépistage de la COVID-19, orienté les cas covid, sensibilisé et participé à la campagne de vaccination, veillé et lutté contre l'automédication,

En effet, notre étude a pu mettre le point sur le rôle important que joue le pharmacien d'officine pendant la crise sanitaire qui pourrait agir comme catalyseur d'une évolution professionnelle et marquer le début d'une nouvelle ère pour la pratique de la pharmacie.

Les résultats de notre étude concordent avec les recherches menées à l'échelle internationale – pendant la pandémie de COVID-19. Les pharmaciens fournissaient des services supplémentaires, soutenaient plus de patients que jamais et trouvaient de nouveaux moyens de fournir des soins de santé essentiels aux patients. D'autres recherches devraient examiner les rôles des pharmaciens pendant une pandémie et veiller à ce que les pharmaciens soient inclus dans les plans de lutte contre la pandémie afin d'assurer le maintien des services essentiels fournis par les pharmaciens pendant les éclosions de maladies.

“ De par l’étendue de leurs connaissances, les pharmaciens sont parmi les rares personnes à pouvoir appréhender l’ensemble du monde réel.”

Pierre-Gilles de GENNES

Prix Nobel 1991 de physique.



Annexe 1

Annexe 3 : Fiche technique d'utilisation du Molnupiravir

Classe pharmacothérapeutique	Antiviral à usage systémique.
Mécanisme d'action	Le Molnupiravir est un analogue nucléosidique ayant pour cible thérapeutique la réplication du virus dont la structure est très similaire à la ribonuléoside cytidine normale. Une substance active contenue dans le Molnupiravir, la β -D-N-hydroxycytidine (NHC) se substitue à la cytidine naturellement utilisée par l'ARN polymérase comme élément constitutif dans la synthèse d'ARN. Cette substitution engendre des erreurs de copie délétères à la réplication du virus.
Indications thérapeutiques	Traitement du COVID-19 léger à modéré chez les adultes avec un test de diagnostic SARS-COV-2 positif et qui présentent au moins un facteur de risque de développer une forme grave : <ul style="list-style-type: none"> • Âge \geq 65 ans • Pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV • Diabète non équilibré ou compliqué • Pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment • Insuffisance rénale chronique dialysée • Obésité avec indice de masse corporelle (IMC) \geq 30 • Cancer évolutif sous traitement (hors 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>Le Molnupiravir doit être administré dès que possible après qu'un diagnostic de COVID-19 a été posé et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes</p>
Contre-indications	Hypersensibilité au Molnupiravir ou à l'un de ses composants.
Précautions d'emploi	Grossesse et allaitement <ul style="list-style-type: none"> ○ Le molnupiravir est contre-indiqué pendant la grossesse. ○ Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant 4 jours après la dernière dose du Molnupiravir ○ L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement et pendant 4 jours après la dernière dose du Molnupiravir Fertilité : chez l'homme, l'utilisation d'une contraception efficace est recommandée pendant 03 mois à partir de la dernière prise du Molnupiravir.
Posologie	<ul style="list-style-type: none"> • Adultes : âge > 18 ans <ul style="list-style-type: none"> - La dose recommandée du Molnupiravir est de 800 mg (quatre gélules de 200 mg) par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours. - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. • La sécurité et l'efficacité du Molnupiravir chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. • Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. • Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Vertiges et maux de tête +++ • Diarrhée et nausées ; vomissement ++ • Rash et urticaire +

Il est recommandé de respecter scrupuleusement les indications de prescription du Molnupiravir et celle-ci doit se faire dans le cadre d'une concertation médicale.

ATTENTION : Suivez votre état de santé et déclarez tout évènement observé après la prise de Molnupiravir à votre médecin ou à votre pharmacien ou au centre antipoison et de pharmacovigilance au numéro vert 0801 000 180 H24/7J

Annexe 2 : QUESTIONNAIRE

Section I : Profil épidémiologique

1- Quel est votre sexe ?

- homme
- Femme

2- A quelle tranche d'âge appartenez-vous ?

- < 18 ans
- 18-24 ans
- 25-34 ans
- 35-49 ans
- 50-64 ans
- 65 ans et plus

3- Etes –vous vacciné (e) ?

- Oui
- Non

4- Avez-vous déjà eu le COVID ?

- Oui
- Non

5- Si oui, combien de fois ?

- Une seule fois
- 2 fois
- Plus de 2 fois

6- Quant est ce qu'avez-vous été testé positif ?

- Avant la 1ère dose
- Avant la 2ème dose et après la 1ère dose
- Avant la 3ème dose et après la 2ème dose
- Après la 3ème dose
- Je ne sais pas

Section II : Profil clinique

1- Avez-vous présenté des symptômes ?

- Oui
- Non (cas asymptomatique)

2- Si oui, lesquels de ceux-ci ?

- Fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$; personnes âgées $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)
- Toux récente ou exacerbation d'une toux chronique
- Fébrilité/Frissons (Température non prise)
- Ecoulement nasal
- Maux de gorge
 - Douleurs (musculaire, thoracique, abdominale ...)
- Fatigue intense (asthénie)
- Anosmie (perte brutale d'odorat) sans obstruction nasale, accompagnée ou non d'une agueusie (perte de goût)
- Maux de tête/ céphalées
- Diarrhée
- Autres

3- Souffrez-vous d'une maladie ou d'un problème de santé chronique ?

- Oui
- Non

4- Quelle est votre condition/maladie ?

- Diabète
- Hypertension

- Maladies cardio-vasculaires
- Troubles neurologiques ou neuromusculaires
- Maladie auto-immune
- Maladies respiratoires/emphysème/bronchite chronique/asthme
- Tabagisme chronique
- Insuffisance rénale chronique dialysée
- Cancer évolutif
- Obésité (IMC>30)
- Acné
- La goutte
- Hypothyroïdie (goitre)
- Autres

Section III : Profil paraclinique

1- Comment avez-vous confirmé votre cas ?

- Test PCR (RT-PCR)
- Test rapide
- Test sérologique
- Radiographie
- Notion de contact

2- Avez-vous fait des analyses biologiques ?

- Oui
- Non

3- Si oui, lesquelles ?

- NFS
- Glycémie à jeun + Hémoglobine glyquée
- Bilan hémostase : Numération des plaquettes/ Temps de saignement (TS)/ Temps de céphaline activateur (TCA)/Temps de coagulation (TC) ...
- Bilan lipidique : cholestérol total, HDL et LDL

- Bilan rénale : Créatinine, Débit de filtration glomérulaire (DFG...)
- Bilan inflammatoire : Vitesse de sédimentation, protéine C réactive...
- Le dosage de la ferritine
- Le bilan hépatique : Les transaminases (ALAT, ASAT), Bilirubine, Albumine...

4- Qui vous a conseillé de les faire ?

- Votre pharmacien
- Votre médecin
- Autres :

Section IV : Profil thérapeutique

1- Comment avez-vous commencé votre traitement ?

- Prescription du médecin
- Conseil de votre pharmacien
- Bouche à oreille (ordonnance circulant sur les réseaux sociaux/ Expérience d'un proche...)

2- Est-ce que vous connaissez le protocole national de COVID ?

- Oui
- Non

3- Avez-vous suivi ce protocole national ?

Azithromycine 500mg+Hydroxychloroquine (Plaquenil)200mg+ Vit C 100mg+Zinc45mg + vit D+ Doliprane 1000mg en cas de fièvre.

- Oui
- Non

4- Si non, quel traitement avez-vous suivi ?

5- Etes-vous informé du médicament Molnupiravir ?

- Oui
- Non

6- Avez-vous pris le MOLNUPIRAVIR* ?

- Oui
- Non

7- Savez-vous que l'infection par le Corona Virus

évolue en 2 phases ?

- Oui
- Non

8- Avez-vous utilisé autres antibiotiques qu'azithromycine

(AZIX*) et hydroxychloroquine (PLAQUENIL*)?

- Oui
- Non

9- Si oui, lesquels ?

- Acide clavulanique+Amoxicilline (ex : AUGMENTIN*)
- Céfixime (ex : OFIKEN*...)
- Lévofloxacine (ex : TAVANIC*...)

10- Vers quel jour avez-vous utilisé cet(s) antibiotique(s) ?

(Pas l'azithromycine et l'hydroxychloroquine)

- Dans les 5 premiers jours
- Après 7 jours

11- Avez-vous pris des corticoïdes ?

- Oui
- Non

12- Si oui, vers quel jour ?

- Dans les 5 premiers jours
- Après 7 jours

13- Votre médecin/pharmacien vous a-t-il demandé

- Oui
- Non

14- Si oui, quel traitement ?

Section V : Pharmacovigilance

1- Avez-vous remarqué l'apparition

l'apparition d'effets indésirables

(signes inusuels, ex : diarrhée,

constipation, couleur des urines

changée...) après avoir entamé (é)

le traitement pour COVID ?

- Oui
- Non

2- Quels sont ces effets indésirables ?

Affections gastro-intestinales :

Diarrhée aiguë/Constipation/Dyspepsie/

Vomissements/Douleurs abdominales...

Allergie (cutanée : urticaire/rhinite.)

Troubles visuels...

Affections du système nerveux :

Céphalées /sensation vertigineuse...

Affections psychiatriques :

Insomnie/Nervosité/Hallucination/

/Agitation/Anxiété...

Affections cardiaques :

Palpitations/ Torsades de pointes...

Affections hématologiques :

Leucopénie/Neutropénie/

Éosinophilie/Anémie hémolytique....

Affections respiratoires,

thoraciques et médiastinales :

Dyspnée/ Épistaxis

Affections de l'oreille et du labyrinthe :
Troubles de l'oreille/ Vertiges/Troubles de l'audition...

Infections et infestations : Candidose/
Gastro-entérite/Pneumonie/ Infection vaginale...

3- Saviez-vous le médicament responsable ?

- Oui
- Non

4- Si oui, lequel ?

5- Qu'avez-vous fait lors de l'apparition d'un effet indésirable ?

- J'ai continué mon traitement
- J'ai arrêté mon traitement
- J'étais hospitalisé(e) suite à la détérioration de mon état
- Autres :

6- Comment avez-vous réagis ?

- J'ai notifié à mon médecin prescripteur
- J'ai notifié à mon pharmacien
- J'ai notifié au Centre National de Pharmacovigilance / Centre Anti poison
- Je n'ai jamais entendu d'un centre de Pharmacovigilance, j'aurai pu notifier si je le savais.

Section VI : Relation pharmacien patient

1-Avez-vous été informé des indications et des éventuels effets secondaires du traitement dispensé par votre pharmacien ?

- Oui
- Non

2- Qu'avez-vous souhaité recevoir comme information auprès de votre pharmacien concernant la COVID 19 ? Avez-vous des propositions ?

Section VII : Mesures prophylactiques

1- Quelles étaient vos mesures hygiéniques et prophylactiques ?

2- Qui vous a conseillé de les suivre ?

- Votre pharmacien
- Votre médecin
- Internet et Média (ministère de santé)

Légende :

- : Possibilité de choix multiple
- : Choix unique



RESUME

Titre : Le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients covid-19 en ambulatoire

Auteur : ZALAGHI Rayhana

Rapporteur : Pr. TADLAOUI Yasmina

Mots clés : COVID-19– SARS-CoV-2–Pharmacien d’officine – Rôle du pharmacien —Prise en charge covid-19.

La pandémie de COVID-19 a exacerbé les lacunes dans les soins de santé primaire et a révélé la nécessité pour les pharmaciens de disposer des outils nécessaires pour les combler.

Pour mettre en valeur le rôle du pharmacien et son implication dans la prise en charge, nous avons entamé une étude transversale à visée descriptive et analytique portant sur 311 patients atteints de la COVID-19. Les données ont été collectées à l’aide d’un questionnaire diffusé via Google Forms entre avril et octobre 2022.

Sur un total de 311 patients, la médiane d’âge était de 28.36 ans [25-34], et 199 patients (64%) étaient de sexe féminin. 17.70 % des patients présentaient des comorbidités dont les plus fréquentes : les maladies cardiovasculaires (23.60%), le diabète (16.40%) et l'HTA (16.40%).

Notre étude a montré l’implication du pharmacien chez : 76.20% des cas qui ont profité des conseils sur leur traitement et un suivi de leur cas, 21.50% cas qui ont débuté leur traitement anti-covid suite au conseil du pharmacien. 46.66% cas dans la réalisation des analyses biologiques. 40% cas en conseil sur les mesures prophylactiques et hygiéniques. 20.60% cas en pharmacovigilance.

L'ensemble de ces résultats met en lumière le potentiel des pharmaciens d'officine dans les urgences de santé publique et la nécessité de leur intégration à la planification des interventions d'urgence sanitaire.

De plus, le développement des rôles des pharmaciens pendant la crise sanitaire pourrait agir comme catalyseur d'une évolution professionnelle et marquer le début d'une nouvelle ère pour la pratique de la pharmacie.

ABSTRACT

Title : The role of the pharmacist in the management of covid-19 patients in ambulatory care

Author : ZALAGHI Rayhana

Rapporteur : Pr. TADLAOUI Yasmina

Keywords : COVID-19– SARS-CoV-2– Community pharmacist – Role of the pharmacist – Management of covid-19.

The COVID-19 pandemic has highlighted the gaps in primary care and the need for pharmacists to have the necessary skills to fill them.

To highlight the pharmacist's role and involvement in patient management, we undertook a descriptive and analytical cross-sectional study of 311 patients with COVID-19. Data were collected using a questionnaire administered through Google Forms between April and October 2022

Of a total of 311 patients, the median age was 28.36 years [25-34], and 199 patients (64%) were female. 17.70% of the patients had comorbidities, the most frequent of which were cardiovascular disease (23.60%), diabetes (16.40%), and hypertension (16.40%).

Our study showed the pharmacist's involvement in : 76.20% of the cases who benefited from advice on their treatment and a follow-up of their case. 21.50% started their anti-covid treatment following the advice of the pharmacist. 46.66% cases in the realization of biological analyses. 40% of cases in advised prophylactic and hygienic measures. 20.60% cases in pharmacovigilance

All these results emphasize the potential of community pharmacists in public health emergencies and the need for their integration into health emergency response planning.

Furthermore, the evolving roles of pharmacists during the health crisis may act as a catalyst for professional evolution and mark the beginning of a new era for pharmacy practice.

ملخص

العنوان : دور الصيدلي في رعاية مرضى كوفيد في العيادات الخارجية

المؤلف : ريحانة زلاغي

المقرر : الأستاذة تدلاوي ياسمين

الكلمات الأساسية : كوفيد-19 - سارس-كوف-2 - صيدلي المجتمع - دور الصيدلي - علاج كوفيد-19.

سلط وباء كوفيد-19 الضوء على ضرورة امتلاك الصيادلة المهارات اللازمة لسد الفجوات المتعلقة بالرعاية الصحية.

ومن أجل تقييم دور الصيدلي في مشاركته في إدارة المرضى، قمنا بإجراء دراسة مستعرضة وصفية وتحليلية همت 311 حالة مصابة بكوفيد-19. تم جمع البيانات عن طريق استبيان نشر بواسطة نماذج جوجل بين أبريل وأكتوبر 2022.

من إجمالي 311 مريضاً، كان متوسط العمر 28.36 عامًا [25-34]، حيث شكلت الإناث نسبة 64% (199 شخصاً). 17,70% من المرضى لديهم أمراض مزمنة، أكثرها شيوعاً هي أمراض القلب والشرابيين (23,60%) والسكري وارتفاع ضغط الدم بنسبة 16,40% ل كليهما.

أظهرت دراستنا تدخل الصيدلي لدى 76,20% من الحالات التي استفادت من مشورة حول علاجهم ومتابعة حالتهم الصحية. 21,50% بدءوا علاجهم ضد كوفيد باستشارة من الصيدلي، 46,60% من المرضى تم توجيههم إلى إجراء تحاليل بيولوجية، 40% من الحالات استفادوا من نصائح حول التدابير الوقائية و 20,60% من اليقظة الدوائية.

أكدت نتائج دراستنا على أهمية الدور الذي لعبه الصيادلة خلال هذه الجائحة وعلى ضرورة إدماجهم في التخطيط للاستجابة للطوارئ الصحية.

علاوة على ذلك، فإن مهام الصيدلي خلال هذه الأزمة الصحية هي بمثابة حافز للعب أدوار طلائعية وبداية حقبة جديدة لمهنة الصيدلة.



- [1] Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. janv 2021;26(1):39.
- [2] Nagy A, Alhatlani B. An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 1 janv 2021;19:2508-17.
- [3] Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*. 1 mai 2020;13(5):667-73.
- [4] dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 sept 2020;129:110493.
- [5] Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. mars 2021;19(3):141-54.
- [6] Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 24 avr 2020;9(4):E1225.
- [7] Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution*. nov 2020;85:104502.
- [8] Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, Meo IM, Halepoto DM, Iqbal M, et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. :8.
- [9] Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, Chaudhary PK, Khanra S, Dhamija P, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells*. avr 2021;10(4):821.
- [10] Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*. 4 mars 2020;9(3):E186.

- [11] Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 1 avr 2021;54(2):159-63.
- [12] Mayer N. Le coronavirus SARS-CoV-2 à l'échelle atomique comme vous ne l'avez jamais vu ! [Internet]. Futura. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/breves/coronavirus-coronavirus-sars-cov-2-echelle-atomique-comme-vous-ne-avez-jamais-vu-1965/>
- [13] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 27 mars 2020;12(4):E372.
- [14] Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog*. août 2020;16(8):e1008762.
- [15] Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. janv 2021;93(1):275-99.
- [16] Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*. 5 mai 2020;133(9):1087-95.
- [17] Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Coronavirus humain [Internet]. 2011 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/coronavirus-humain.html>
- [18] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 avr 2020;382(16):1564-7.
- [19] Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. janv 2022;23(1):3-20.
- [20] Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
- [21] Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 13 juin 2021;39(9):3409-18.

- [22] Gautret P, Million M, Jarrot PA, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, et al. Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Review of Clinical Immunology*. 1 déc 2020;16(12):1159-84.
- [23] Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. 2020;135.
- [24] outbreak.info SARS-CoV-2 data explorer [Internet]. outbreak.info. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: <https://outbreak.info/>
- [25] CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
- [26] Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- [27] Year-letter Genetic Clade Naming for SARS-CoV-2 on Nextstrain.org [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://nextstrain.org/blog/2020-06-02-SARSCoV2-clade-naming>
- [28] Re3data.Org. GISAID. 2012 [cité 5 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.re3data.org/repository/r3d100010126>
- [29] Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. juin 2020;7(6):1012-23.
- [30] Li X. Concerns on the multiple nomenclature systems for SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(3):1224-6.
- [31] Pango Lineage Nomenclature: provisional rules for naming recombinant lineages - SARS-CoV-2 coronavirus [Internet]. *Virological*. 2021 [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://virological.org/t/pango-lineage-nomenclature-provisional-rules-for-naming-recombinant-lineages/657>
- [32] Public Health England [Internet]. GOV.UK. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>
- [33] COVID-19 variants identified in the UK – latest updates [Internet]. GOV.UK. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/news/covid-19-variants-identified-in-the-uk-latest-updates>

- [34] Jogalekar MP, Veerabathini A, Gangadaran P. SARS-CoV-2 variants: A double-edged sword? *Exp Biol Med* (Maywood). août 2021;246(15):1721-6.
- [35] Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- [36] Mohammadi M, Shayestehpour M, Mirzaei H. The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *Braz J Infect Dis*. août 2021;25(4):101606.
- [37] Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
- [38] Dhawan M, Priyanka, Choudhary OP. Emergence of Omicron sub-variant BA.2: Is it a matter of concern amid the COVID-19 pandemic? *Int J Surg*. mars 2022;99:106581.
- [39] Dhawan M, Priyanka, Choudhary OP. Omicron SARS-CoV-2 variant: Reasons of emergence and lessons learnt. *Int J Surg*. janv 2022;97:106198.
- [40] Khandia R, Singhal S, Alqahtani T, Kamal MA, El-Shall NA, Nainu F, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant, salient features, high global health concerns and strategies to counter it amid ongoing COVID-19 pandemic. *Environ Res*. juin 2022;209:112816.
- [41] Dhawan M, Saied AA, Mitra S, Alhumaydhi FA, Emran TB, Wilairatana P. Omicron variant (B.1.1.529) and its sublineages: What do we know so far amid the emergence of recombinant variants of SARS-CoV-2? *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1 oct 2022;154:113522.
- [42] Coronavirus. Omicron variant: What we know so far about this COVID-19 strain | UC Davis Health [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://health.ucdavis.edu/coronavirus/covid-19-information/omicron-variant>
- [43] Kozlov M. How does Omicron spread so fast? A high viral load isn't the answer. *Nature* [Internet]. 19 janv 2022 [cité 13 févr 2023]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-00129-z>
- [44] Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. juin 2020;92(6):602-11.

- [45] Raza S, Navid M, † N, Zahir W, Khan M, Awais M, et al. Analysis of the Spike Proteins Suggest Pangolin as an Intermediate Host of COVID-19 (SARS-CoV-2). *International Journal of Agriculture and Biology*. 26 janv 2021;
- [46] Zhang C, Zheng W, Huang X, Bell EW, Zhou X, Zhang Y. Protein Structure and Sequence Reanalysis of 2019-nCoV Genome Refutes Snakes as Its Intermediate Host and the Unique Similarity between Its Spike Protein Insertions and HIV-1. *J Proteome Res*. 3 avr 2020;19(4):1351-60.
- [47] Zhang J, Jia W, Zhu J, Li B, Xing J, Liao M, et al. Insights into the cross-species evolution of 2019 novel coronavirus. *J Infect*. juin 2020;80(6):671-93.
- [48] Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica Chimica Acta*. 1 sept 2020;508:254-66.
- [49] Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharmaceutics*. 1 mars 2021;18(3):754-71.
- [50] Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. *Gastroenterology*. 1 mai 2020;158(6):1518-9.
- [51] Hindson J. COVID-19: faecal–oral transmission? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mai 2020;17(5):259-259.
- [52] Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. avr 2020;26(4):502-5.
- [53] Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*. 29 mai 2020;368(6494):1016-20.
- [54] Sit THC, Brackman CJ, Ip SM, Tam KWS, Law PYT, To EMW, et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*. oct 2020;586(7831):776-8.
- [55] Richard M, Kok A, de Meulder D, Bestebroer TM, Lamers MM, Okba NMA, et al. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nat Commun*. 8 juill 2020;11(1):3496.

- [56] Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, Maemura T, Fan S, Takeda M, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Domestic Cats. *N Engl J Med*. 6 août 2020;383(6):592-4.
- [57] Oreshkova N, Molenaar RJ, Vreman S, Harders F, Oude Munnink BB, Hakze-van der Honing RW, et al. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Euro Surveill*. juin 2020;25(23).
- [58] Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science*. 8 janv 2021;371(6525):172-7.
- [59] Revue rapide de la littérature et données épidémiologiques provinciales de la COVID-19 parmi les jeunes âgés de moins de 18 ans [Internet]. INSPQ. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3007-enfants-risques-infections-transmission-covid19>
- [60] Dhand R, Li J. Coughs and Sneezes: Their Role in Transmission of Respiratory Viral Infections, Including SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 sept 2020;202(5):651-9.
- [61] Guide_gestion_contact.pdf [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: https://www.sante.gov.ma/Documents/2020/coronavirus/PS/Guide_gestion_contact.pdf
- [62] COVID-19 : Facteurs de risque d'exposition des contacts à considérer lors des enquêtes épidémiologiques [Internet]. INSPQ. [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3116-covid-19-facteurs-de-risque-d-exposition-contacts-considerer-enquetes-epidemiologiques>
- [63] Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *La Revue de Médecine Interne*. 1 mai 2020;41(5):308-18.
- [64] Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Internal Medicine*. 1 sept 2020;180(9):1156-63.

- [65] Canada A de la santé publique du. COVID-19 : Pendant combien de temps les gens sont-ils infectieux, *RMTC* 46(11/12) [Internet]. 2020 [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2020-46/numero-11-12-5-novembre-2020/covid-19-duree-maladie.html>
- [66] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* juill 2020;26(7):1017-32.
- [67] de Almeida SMV, Santos Soares JC, Dos Santos KL, Alves JEF, Ribeiro AG, Jacob ÍTT, et al. COVID-19 therapy: What weapons do we bring into battle? *Bioorg Med Chem.* 1 déc 2020;28(23):115757.
- [68] Update 49 – Immune response to SARS-CoV-2 & viral infections [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/update-49-immune-response-to-sars-cov-2-viral-infections>
- [69] Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 16 juin 2020;52(6):910-41.
- [70] Hosseini A, Hashemi V, Shomali N, Asghari F, Gharibi T, Akbari M, et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 1 déc 2020;132:110859.
- [71] Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 10 févr 2016;19(2):181-93.
- [72] Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell.* 1 oct 2020;183(1):158-168.e14.
- [73] Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol.* nov 2020;21(11):1336-45.
- [74] Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature.* août 2020;584(7821):457-62.

- [75] Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 25 juin 2020;181(7):1489-1501.e15.
- [76] Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 [cité 15 nov 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00827>
- [77] Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 - PubMed [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235945/>
- [78] Fafi-Kremer S, Bruel T, Madec Y, Grant R, Tondeur L, Grzelak L, et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. *EBioMedicine*. sept 2020;59:102915.
- [79] Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA*. 6 oct 2020;324(13):1279-81.
- [80] WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2-fre.pdf [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/355155/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2-fre.pdf>
- [81] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. mai 2020;39(5):405-7.
- [82] He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. mai 2020;26(5):672-5.
- [83] da Costa VG, Moreli ML, Saivish MV. The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century. *Arch Virol*. 2020;165(7):1517-26.
- [84] 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*. 17 mars 2020;323(11):1061-9.
- [85] Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*. avr 2020;80(4):388-93.

- [86] Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*. 1 avr 2020;80(4):401-6.
- [87] ALIMOHAMADI Y, SEPANDI M, TAGHDIR M, HOSAMIRUDSARI H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg*. 6 oct 2020;61(3):E304-12.
- [88] Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. août 2020;288(2):192-206.
- [89] Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*. 1 mai 2020;109:102433.
- [90] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. août 2020;277(8):2251-61.
- [91] COVID-19 et ophtalmologie – Conjonctivite – Protection [Internet]. <https://centreophta.com/>. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://centreophta.com/covid-19/>
- [92] Sun CB, Wang YY, Liu GH, Liu Z. Role of the Eye in Transmitting Human Coronavirus: What We Know and What We Do Not Know. *Front Public Health*. 2020;8:155.
- [93] Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. mai 2020;35(5):744-8.
- [94] Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. juill 2020;26(7):1037-40.
- [95] Song Y, Liu P, Shi XL, Chu YL, Zhang J, Xia J, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut*. juin 2020;69(6):1143-4.
- [96] El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait Brik A, Ammour O, El Hangouch J, et al. Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1er avril 2020. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. mai 2020;69(3):107-14.

- [97] Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 14 mai 2020;382(20):e60.
- [98] Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 1 août 2020;116(10):1666-87.
- [99] Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 23 avr 2020;382(17):1653-9.
- [100] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 1 juin 2020;77(6):683-90.
- [101] Mustapha CHU. Les manifestations neurologiques liées à l'infection au Coronavirus SARS-CoV-2 [Internet]. CHU Mustapha. 2020 [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-mustapha.dz/les-manifestations-neurologiques-liees-a-linfection-au-coronavirus-sars-cov-2/>
- [102] Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 31 mars 2020;201187.
- [103] Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report [Internet]. *Neurology*; 2020 mars [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.16.20035105>
- [104] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 15 févr 2020;395(10223):507-13.
- [105] Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 17 avr 2020;NEJMc2009191.

- [106] Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* mai 2020;19(5):383-4.
- [107] Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mai 2020;34(5):e212-3.
- [108] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients [Internet]. *medRxiv*; 2020 [cité 18 déc 2022]. p. 2020.02.18.20023242. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20023242v1>
- [109] Armaly Z, Kinaneh S, Skorecki K. Renal Manifestations of Covid-19: Physiology and Pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine.* janv 2021;10(6):1216.
- [110] Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis.* avr 2020;20(4):510.
- [111] Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 28 avr 2020;323(16):1612-4.
- [112] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
- [113] Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med.* 21 mai 2020;382(21):2012-22.
- [114] Khoussaji M, Chapelle V, Evenepoel A, Belkhir L, Yombi JC, Dievoet MA van, et al. A biological profile for diagnosis and outcome of COVID-19 patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 1 déc 2020;58(12):2141-50.
- [115] Jamaï Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio.* 2020;31(619):15-20.
- [116] Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* mai 2020;318(5):E736-41.

- [117] Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z. The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2020 [cité 28 déc 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.574541>
- [118] SARS-CoV-2 - Produits pour le diagnostic - Tests RT-qPCR Clinisciences [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/achat/cat-sars-cov-2-produits-pour-le-diagnostic-5087.html>
- [119] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):727-33.
- [120] Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actual Pharm*. oct 2020;59(599):18-23.
- [121] SARS-CoV-2 (Covid-19) : Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic Hexabiogen [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.hexabiogen.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html>
- [122] Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso AM, et al. Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. *J Clin Microbiol*. 23 juill 2020;58(8):e00977-20.
- [123] 23/07 | Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 [Internet]. Repias : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.preventioninfection.fr/document/23-07-rapport-relatif-a-lactualisation-de-la-prise-en-charge-des-patients-atteints-de-covid-19/>
- [124] Mahsouli A, Grillo M, Amini N, Acid S, Coche E, Ghaye B. Imagerie thoracique du COVID-19.
- [125] Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *Journal D'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle*. sept 2020;3(4):249-58.
- [126] Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 4 juin 2020;382(23):2268-70.

- [127] Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 29 oct 2020;383(18):1757-66.
- [128] Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2022;10(1):e00909.
- [129] Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(6):102329.
- [130] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 10 févr 2022;386(6):509-20.
- [131] Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ*. 8 nov 2021;375:n2713.
- [132] 132. MAGICapp - Making GRADE the Irresistible Choice - Guidelines and Evidence summaries [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6141>
- [133] 133. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 16 September 2022 [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5>
- [134] 134. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. mars 2020;30(3):269-71.
- [135] 135. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 sept 2020;324(11):1048-57.
- [136] 136. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 5 nov 2020;383(19):1813-26.
- [137] 137. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 5 nov 2020;383(19):1827-37.

- [138] Zhang R, Mylonakis E. In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon β -1a differed from standard care for in-hospital mortality. *Ann Intern Med.* févr 2021;174(2):JC17.
- [139] Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 22 déc 2021;NEJMoa2116846.
- [140] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 19 nov 2020;383(21):2030-40.
- [141] Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 6 août 2020;383(6):517-25.
- [142] Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 6 déc 2021;73(11):e4073-81.
- [143] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 7 mai 2020;382(19):1787-99.
- [144] Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* juin 2020;178:104787.
- [145] López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 13 avr 2021;325(14):1426-35.
- [146] Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv.* 12 août 2020;2020.08.12.20169359.
- [147] Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc.* sept 2020;95(9):1888-97.

- [148] Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 22 oct 2020;371:m3939.
- [149] Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 4 août 2020;324(5):460-70.
- [150] Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 18 févr 2021;384(7):619-29.
- [151] Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*. avr 2021;27(4):622-5.
- [152] Wang L, Zhou T, Zhang Y, Yang ES, Schramm CA, Shi W, et al. Ultrapotent antibodies against diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants. *Science*. 373(6556):eabh1766.
- [153] Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 27 nov 2020;370(6520):1110-5.
- [154] Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 21 janv 2021;384(3):238-51.
- [155] Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 févr 2021;325(7):632-44.
- [156] Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *New England Journal of Medicine*. 18 nov 2021;385(21):1941-50.

- [157] Lokhandwala T, Acharya M, Farrelly E, Coutinho AD, Bell CF, Svedsater H. Within-trial economic analysis of resource use from COMET-ICE: A phase 3 clinical trial evaluating sotrovimab for the treatment of patients with COVID-19 at high risk of progression. *J Manag Care Spec Pharm.* nov 2022;28(11):1261-71.
- [158] COVID-19 : la FDA autorise le bebtélovimab, un nouvel anticorps monoclonal ayant une activité contre le variant Omicron [Internet]. COVID-19 : la FDA autorise le bebtélovimab, un nouvel anticorps monoclonal ayant une activité contre le variant Omicron | Univadis. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/covid-19-la-fda-autorise-le-bebtelovimab-un-nouvel-anticorps-monoclonal-ayant-une-activite-contre-le-variant-omicron>
- [159] download.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/156152/download>
- [160] Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 9 juin 2022;386(23):2188-200.
- [161] Zost SJ, Gilchuk P, Case JB, Binshtein E, Chen RE, Nkolola JP, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature.* août 2020;584(7821):443-9.
- [162] Kertes J, Shapiro Ben David S, Engel-Zohar N, Rosen K, Hemo B, Kantor A, et al. Association Between AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) Administration and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, Hospitalization, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 1 juill 2022;ciac625.
- [163] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25 févr 2021;384(8):693-704.
- [164] Yuen CK, Lam JY, Wong WM, Mak LF, Wang X, Chu H, et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect.* déc 2020;9(1):1418-28.

- [165] Ranieri VM, Pettilä V, Karvonen MK, Jalkanen J, Nightingale P, Brealey D, et al. Effect of Intravenous Interferon β -1a on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 25 févr 2020;323(8):725-33.
- [166] Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. févr 2021;9(2):196-206.
- [167] Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 20 août 2020;64(9):e01061-20.
- [168] Anakinra: MedlinePlus Drug Information [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a602001.html>
- [169] Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. juill 2020;2(7):e393-400.
- [170] Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab. *Diagn Interv Imaging*. mai 2020;101(5):323-4.
- [171] 171. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol*. juill 2020;31(7):961-4.
- [172] 172. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. avr 2020;34(2):327-31.
- [173] Villaescusa L, Zaragozá F, Gayo-Abeleira I, Zaragozá C. A New Approach to the Management of COVID-19. Antagonists of IL-6: Siltuximab. *Adv Ther*. 1 mars 2022;39(3):1126-48.

- [174] Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 15 févr 2020;395(10223):e30-1.
- [175] Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis*. avr 2020;20(4):400-2.
- [176] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 4 mars 2021;384(9):795-807.
- [177] Ruxolitinib: MedlinePlus Drug Information [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a612006.html>
- [178] Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2020;146(1):137-146.e3.
- [179] Han MK, Antila M, Ficker JH, Gordeev I, Guerreros A, Bernus AL, et al. Ruxolitinib in addition to standard of care for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (RUXCOVID): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology*. 1 mai 2022;4(5):e351-61.
- [180] Tofacitinib: MedlinePlus Drug Information [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a613025.html>
- [181] Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 29 juill 2021;385(5):406-15.
- [182] Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, Roswarski J, Goy A, Monticelli MA, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci immunol* [Internet]. 2020 [cité 3 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274761>
- [183] Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. juill 2020;56(1):105949.

- [184] Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci.* 16 août 2018;19(8):2419.
- [185] Lang PO, Aspinall R. Vitamin D Status and the Host Resistance to Infections: What It Is Currently (Not) Understood. *Clin Ther.* mai 2017;39(5):930-45.
- [186] Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 16 janv 2020;12(1):236.
- [187] Abhimanyu null, Coussens AK. The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease. *Photochem Photobiol Sci.* 16 mars 2017;16(3):314-38.
- [188] Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health.* 1 oct 2020;13(10):1373-80.
- [189] Tsujino I, Ushikoshi-Nakayama R, Yamazaki T, Matsumoto N, Saito I. Pulmonary activation of vitamin D3 and preventive effect against interstitial pneumonia. *J Clin Biochem Nutr.* nov 2019;65(3):245-51.
- [190] Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol.* janv 2017;27(1).
- [191] Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2 avr 2020;12(4):988.
- [192] Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 15 févr 2017;356:i6583.
- [193] Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* déc 2017;5(12):986-1004.
- [194] Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Grübler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180512.

- [195] Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2013;8(6):e65835.
- [196] Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4):300-3.
- [197] Nieman DC, Peters EM, Henson DA, Nevines EI, Thompson MM. Influence of vitamin C supplementation on cytokine changes following an ultramarathon. *J Interferon Cytokine Res*. nov 2000;20(11):1029-35.
- [198] Vassilakopoulos T, Karatza MH, Katsaounou P, Kollintza A, Zakyntinos S, Roussos C. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985). mars 2003;94(3):1025-32.
- [199] Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1 oct 2019;322(13):1261-70.
- [200] Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 4 févr 2020;323(5):423-31.
- [201] Hu X, Yuan L, Wang H, Li C, Cai J, Hu Y, et al. Efficacy and safety of vitamin C for atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. janv 2017;37:58-64.
- [202] Kumari P, Dembra S, Dembra P, Bhawna F, Gul A, Ali B, et al. The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. *Cureus*. 30 nov 2020;12(11):e11779.
- [203] Borges L, Gennari-Felipe M, Dias BB, Hatanaka E. Melatonin, Zinc, and Vitamin C: Potential Adjuvant Treatment for COVID-19 Patients. *Frontiers in Nutrition* [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2023];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.821824>

- [204] Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Pharmacological management of COVID-19 patients with ARDS (CARDS): A narrative review. *Respir Med.* sept 2020;171:106114.
- [205] Traore B, Bakana GT, Nani S, Hassoune S. COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE. *Revue Marocaine de Santé Publique* [Internet]. 4 juin 2020 [cité 7 janv 2023];7(10). Disponible sur: <https://revues.imist.ma/index.php/RMSP/article/view/21166>
- [206] Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 4 sept 2020;370:m3379.
- [207] Covid-19Prise en charge thérapeutique des cas confirmés (23mars2020).pdf [Internet]. [cité 30 déc 2022]. Disponible sur: [http://www.covidmaroc.ma/Documents/2020/coronavirus/PS/Covid-19Prise%20en%20charge%20th%C3%A9rapeutique%20des%20cas%20confirm%C3%A9s%20\(23mars2020\).pdf](http://www.covidmaroc.ma/Documents/2020/coronavirus/PS/Covid-19Prise%20en%20charge%20th%C3%A9rapeutique%20des%20cas%20confirm%C3%A9s%20(23mars2020).pdf)
- [208] Avril V. Covid-19 et infection au SARS-CoV-2. :44.
- [209] 03.01.2023.COVID-19.Morocco.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.covidmaroc.ma/Documents/BULLETIN/03.01.2023.COVID-19.Morocco.pdf>
- [210] GÜNER R, HASANOĞLU İ, AKTAŞ F. COVID-19: Prevention and control measures in community. *Turk J Med Sci.* 21 avr 2020;50(3):571-7.
- [211] Iwasaki A, Grubaugh ND. Why does Japan have so few cases of COVID-19? *EMBO Molecular Medicine.* 8 mai 2020;12(5):e12481.
- [212] Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA.* 19 mai 2020;323(19):1915-23.
- [213] Sjödin H, Wilder-Smith A, Osman S, Farooq Z, Rocklöv J. Only strict quarantine measures can curb the coronavirus disease (COVID-19) outbreak in Italy, 2020. *Eurosurveillance.* 2 avr 2020;25(13):2000280.
- [214] GUIDE DE NUTRITION DURANT LA PANDEMIE DE COVID 19.pdf.
- [215] Agrahari R, Mohanty S, Vishwakarma K, Nayak SK, Samantaray D, Mohapatra S. “Update vision on COVID-19: Structure, immune pathogenesis, treatment and safety assessment”. *Sensors International.* 1 janv 2021;2:100073.

- [216] El-Saber Batiha G, Alkazmi LM, Wasef LG, Beshbishy AM, Nadwa EH, Rashwan EK. *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae): Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, Pharmacological and Toxicological Activities. *Biomolecules*. 30 janv 2020;10(2):202.
- [217] Saab AM, Tacchini M, Sacchetti G, Contini C, Schulz H, Lampronti I, et al. Phytochemical analysis and potential natural compounds against SARS-CoV-2/COVID-19 in essential oils derived from medicinal plants originating from Lebanon. An information note. *Plant Biosystems - An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*. 4 juill 2022;156(4):855-64.
- [218] Fuzimoto AD. An overview of the anti-SARS-CoV-2 properties of *Artemisia annua*, its antiviral action, protein-associated mechanisms, and repurposing for COVID-19 treatment. *J Integr Med*. sept 2021;19(5):375-88.
- [219] Diomede L, Beeg M, Gamba A, Fumagalli O, Gobbi M, Salmona M. Can Antiviral Activity of Licorice Help Fight COVID-19 Infection? *Biomolecules*. 8 juin 2021;11(6):855.
- [220] Derraji A. Covid-19 au Maroc: retour d'expérience d'un pharmacien d'officine. :5.
- [221] Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med*. 13 mars 2020;27(2):taaa020.
- [222] Preventing and managing COVID-19 across long-term care services: Policy brief, 24 July 2020 [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-Long-term_Care-2020.1
- [223] CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>
- [224] Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment. *New England Journal of Medicine*. 26 nov 2020;383(22):e120.
- [225] Peto J, Alwan NA, Godfrey KM, Burgess RA, Hunter DJ, Riboli E, et al. Universal weekly testing as the UK COVID-19 lockdown exit strategy. *Lancet*. 2 mai 2020;395(10234):1420-1.

- [226] The different types of COVID-19 vaccines [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
- [227] Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol*. févr 2021;21(2):73-82.
- [228] Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
- [229] WHO-EUA-qualified-covid-vaccines.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: http://www.bccdc.ca/Health-Info-Site/Documents/COVID-19_vaccine/WHO-EUA-qualified-covid-vaccines.pdf
- [230] EMA. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>
- [231] Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines | CDC [Internet]. 2022 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/index.html>
- [232] Robbins R, Nolen S, LaFraniere S, Weiland N. J.&J. Pauses Production of Its Covid Vaccine Despite Persistent Need. *The New York Times* [Internet]. 8 févr 2022 [cité 4 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2022/02/08/business/johnson-johnson-covid-vaccine.html>
- [233] Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Janssen COVID-19 Vaccine to Certain Individuals [Internet]. FDA. FDA; 2022 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-janssen-covid-19-vaccine-certain-individuals>
- [234] 姜璐. Sinopharm crosses « critical threshold » on vaccines [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.chinadaily.com.cn/a/202109/27/WS61510727a310cdd39bc6baae.html>

- [235] Peru, Morocco to test China Sinopharm's COVID-19 vaccine in Phase 3 trial. Reuters [Internet]. 20 août 2020 [cité 4 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-sinopharm-idUSKCN25G0G9>
- [236] UAE announces emergency approval for use of COVID-19 vaccine. Reuters [Internet]. 14 sept 2020 [cité 4 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-emirates-vaccine-idUSKBN2652OM>
- [237] EMA. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- [238] Pfizer and BioNTech Receive U.S. FDA Emergency Use Authorization for Omicron BA.4/BA.5-Adapted Bivalent COVID-19 Vaccine Booster in Children 5 Through 11 Years of Age | Pfizer [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-receive-us-fda-emergency-use-1>
- [239] Pfizer and BioNTech Receive U.S. FDA Emergency Use Authorization of COVID-19 Vaccine Booster for Individuals 16 Years and Older | Pfizer [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-receive-us-fda-emergency-use>
- [240] Li X, Zeng W, Li X, Chen H, Shi L, Li X, et al. CT imaging changes of corona virus disease 2019(COVID-19): a multi-center study in Southwest China. *Journal of Translational Medicine*. 6 avr 2020;18(1):154.
- [241] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
- [242] Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci*. 9 mars 2020;35(10):e112.
- [243] Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 16 mars 2020;ciaa272.

- [244] Azam M, Sulistiana R, Ratnawati M, Fibriana AI, Bahrudin U, Widyaningrum D, et al. Recurrent SARS-CoV-2 RNA positivity after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 26 nov 2020;10:20692.
- [245] Zhou X, Li Y, Li T, Zhang W. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 juill 2020;26(7):957-9.
- [246] Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 1 déc 2021;4(12):e2137257.
- [247] Shang W, Kang L, Cao G, Wang Y, Gao P, Liu J, et al. Percentage of Asymptomatic Infections among SARS-CoV-2 Omicron Variant-Positive Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel).* 30 juin 2022;10(7):1049.
- [248] Pullen MF, Skipper CP, Hullsiek KH, Bangdiwala AS, Pastick KA, Okafor EC, et al. Symptoms of COVID-19 Outpatients in the United States. *Open Forum Infectious Diseases.* 1 juill 2020;7(7):ofaa271.
- [249] Lapostolle F, Schneider E, Vianu I, Dollet G, Roche B, Berdah J, et al. Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: the COVID-call study. *Intern Emerg Med.* 1 août 2020;15(5):813-7.
- [250] Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, et al. Characteristics of Adult Outpatients and Inpatients with COVID-19 — 11 Academic Medical Centers, United States, March–May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 3 juill 2020;69(26):841-6.
- [251] Halalau A, Odish F, Imam Z, Sharrak A, Brickner E, Lee PB, et al. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcomes of a Large Cohort of COVID-19 Outpatients in Michigan. *Int J Gen Med.* 28 avr 2021;14:1555-63.
- [252] Keshavarz M, Tavakoli A, Zanganeh S, Mousavi MJ, Vahdat K, Mahmudpour M, et al. Clinical characteristics of outpatients and inpatients with COVID-19 in Bushehr: a report from the south of Iran. *Future Virology.* févr 2021;16(2):99-106.

- [253] Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. juill 2020;75(7):1730-41.
- [254] Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. juill 2020;10(7):806-13.
- [255] 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*. 28 mars 2020;395(10229):1054-62.
- [256] Avril V. Covid-19 et infection au SARS-CoV-2.
- [257] Organisation mondiale de la Santé. Indicateurs de l’OMS pour la pharmacovigilance : un manuel pratique pour l’évaluation des systèmes de pharmacovigilance [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2019 [cité 11 janv 2023]. 78 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311240>
- [258] Organisation du Système National de Pharmacovigilance.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/SYSTEMEDESANTEETOFFREDESINOINS/Organisation%20du%20Syst%C3%A8me%20National%20de%20Pharmacovigilance.pdf>
- [259] Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, Maruy A, Sdepanian VL, Cohen H. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 24 nov 2020;10:572912.
- [260] Zithromax_PM_F_221006_28May2019.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: https://www.pfizer.ca/files/Zithromax_PM_F_221006_28May2019.pdf
- [261] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0319118.htm>
- [262] Coronavirus disease (COVID-19): Hydroxychloroquine [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-hydroxychloroquine](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-hydroxychloroquine)

- [263] Hydroxychloroquine et Azithromycine [Internet]. RFCRPV. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/hydroxychloroquine-et-azithromycine/>
- [264] PLAQUENIL [Internet]. VIDAL. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/plaquenil-8012.html>
- [265] Chloroquine et Hydroxychloroquine: les points essentiels [Internet]. RFCRPV. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/chloroquine-et-hydroxychloroquine-les-points-essentiels/>
- [266] Centre UM. About VigiBase [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://who-umc.org/vigibase/>
- [267] Watson KE, Singleton JA, Tippet V, Nissen LM. Defining pharmacists' roles in disasters: A Delphi study. PLOS ONE. 26 déc 2019;14(12):e0227132.
- [268] Wisner B, Adams J. Environmental health in emergencies and disasters : [Internet]. WHO.; 2002 [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://digitallibrary.un.org/record/502351>
- [269] COVID-19-Guidelines-for-pharmacists-and-the-pharmacy-workforce.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/COVID-19-Guidelines-for-pharmacists-and-the-pharmacy-workforce.pdf>
- [270] Todd A, Copeland A, Husband A, Kasim A, Bambra C. The positive pharmacy care law: an area-level analysis of the relationship between community pharmacy distribution, urbanity and social deprivation in England. BMJ Open. 1 août 2014;4(8):e005764.
- [271] SOP recommandations pharmacie-pharmacien.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.apb.be/APB%20Documents/FR/All%20partners/SOP%20recommandations%20pharmacie-pharmacien.pdf>
- [272] Guide_mesures_sanitaires_juin_2022_VF.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: https://www.opq.org/wp-content/uploads/2022/05/Guide_mesures_sanitaires_juin_2022_VF.pdf
- [273] Khojah HMJ. Community pharmacy services and preparedness during COVID-19 outbreak in Madinah, Saudi Arabia. Saudi Pharm J. nov 2020;28(11):1402-7.

- [274] CIRCULAIRE N°75 DMP/00 DU 18 MARS 2020 RELATIVE A L'APPROVISIONNEMENT DU MARCHÉ NATIONAL EN MÉDICAMENTS | DMP [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://dmp.sante.gov.ma/actualites/details/circulaire-n-75-dmp-00-du-18-mars-2020-relative-a-l-approvisionnement-du-marche-national-en-medicaments>
- [275] DECISION DU MINISTRE DE LA SANTE N°79DMP/00 DU 17/03/2020 AUTORISANT PAR DEROGATION LA MISE A DISPOSITION SUR LE MARCHÉ ET L'UTILISATION TEMPORAIRE DES PRODUITS HYDRO-ALCOOLIQUES UTILISES EN TANT QUE BIOCIDES DESINFECTANTS POUR L'HYGIENE HUMAINE | DMP [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://dmp.sante.gov.ma/actualites/details/decision-du-ministre-de-la-sante-n-79dmp-00-du-17-03-2020-autorisant-par-derogation-la-mise-a-disposition-sur-le-marche-et-l-utilisation-temporaire-de>
- [276] Merks P, Jakubowska M, Drelich E, Świeczkowski D, Bogusz J, Bilmin K, et al. The legal extension of the role of pharmacists in light of the COVID-19 global pandemic. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 1 janv 2021;17(1):1807-12.
- [277] CHERKAOUI A. Les perspectives de la pharmacie marocaine après le Covid-19 [Internet]. *L'Opinion Maroc - Actualité et Infos au Maroc et dans le monde*. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: https://www.lopinion.ma/Les-perspectives-de-la-pharmacie-marocaine-apres-le-Covid-19_a31985.html
- [278] Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pharmacists to Prescribe Paxlovid with Certain Limitations [Internet]. FDA. FDA; 2022 [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pharmacists-prescribe-paxlovid-certain-limitations>
- [279] Cadogan CA, Hughes CM. On the frontline against COVID-19: Community pharmacists' contribution during a public health crisis. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 1 janv 2021;17(1):2032-5.
- [280] Motulsky A, Weir DL, Liang M, Lamy A, Moreault MP, Schuster T, et al. Patient-initiated consultations in community pharmacies. *Res Social Adm Pharm*. févr 2021;17(2):428-40.

- [281] Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. janv 2021;17(1):11-30.
- [282] P. R. S. Bencheikh, « Le Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc face à la pandémie du Covid-19 », p. 16.
- [283] LegiFrance [En ligne]. Amprou A. Arrêté du 1er août 2016 déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques; aout 2016. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032967712>
- [284] Pantasri T. Expanded roles of community pharmacists in COVID-19: A scoping literature review. *Journal of the American Pharmacists Association*. 1 mai 2022;62(3):649-57.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد والجدد وأبقي دوماً وفيما لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأمل أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة

سنة : 2023

رقم: 34

دور الصيدلي في رعاية مرضى كوفيد 19 في العيادات الخارجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة ریحانة زلاغي
المزودة في 30 نونبر 1998 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : كوفيد 19؛ سارس- كوف -2؛ صيدلي المجتمع؛ دور الصيدلي؛
علاج كوفيد-19

أعضاء لجنة التحكيم:

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

السيدة ياسمينة التدلوي

أستاذة في الصيدلة السريرية

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا

السيدة وفاء النفاخ

أستاذة في إدارة الأدوية

رئيس اللجنة

مديرة الأطروحة

عضو

عضو

عضوة