



Année 2022

Thèse N° 028/22

LES DECES LIES AU COVID 19 ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE, DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/02/2022

PAR

Mme. BENNIS NECHBA SALMA

Née le 16 novembre 1995 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Covid19 – Syndrome de Détresse Respiratoire aigu sévère (SRAS) – PCR – Décès

JURY

M. MOHAMMED CHAOUI EL FAIZ	PRÉSIDENT
Professeur de Neurochirurgie	
M. OUDIDI ABDELLATIF	RAPPORTEUR
Professeur d'Oto-rhino-laryngologie	
M. KHALID CHAKOUR	JUGES
Professeur d'Anatomie	
M. NADOR KARIM	
Professeur agrégé d'oto-rhino-laryngologie	
M. OUADNOUNI YASSINE	
Professeur de Chirurgie thoracique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللهم
اصبر
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31



DEDICACES

A ma chère mère, lalla Anissa Lebbar,

A cette grande dame courageuse, forte et généreuse.

Aucune lettre ne saurait trouver les mots, aucun mot ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments, la gratitude et la reconnaissance que je vous dois.

Plus qu'une mère dévouée, aimante, tendre et pleine d'aspiration,

Vous avez toujours été, êtes encore et serez éternellement un exemple pour moi, pour vos filles et toutes les femmes qui auront eu la chance de croiser votre chemin. Vous donnez sans compter, vous ne cessez de nous soutenir et de nous pousser vers le meilleur, comme mes merveilleux grands-parents l'ont fait avec vous, paix à leur âme.

Plus qu'une mère, un professeur qui a nourrit en moi le sens du travail, de la détermination et de l'excellence.

Puisse Dieu tout puissant vous protéger du mal, vous procurer longue vie pleine de santé et de bonheur afin que je puisse vous combler à mon tour.

Je t'aime à l'infini maman.

A mon cher père, Si Khalid Bennis,

Rien au monde n'égalerait les efforts que vous avez fournis jours et nuits pour mon éducation, mon confort et mon bien-être.

Vous êtes une école de patience, de persévérance, de calme et de minutie.

Une source de sagesse et de quiétude me procurant confiance et sécurité, à vos côtés, en vous ayant comme père, je me sentais et me sens toujours capable de l'impossible.

*Une prestance et un charisme inégalés qui me rendait fière de marcher sur vos pas,
Une admiration éternelle d'une petite fille à son grand papa Docteur, clinicien et éminent Chirurgien.*

Vous m'aviez insufflé très tôt les nobles valeurs de cette profession, la Médecine n'était pas qu'un choix mais une évidence et la chirurgie en hommage à votre excellence.

Je vous dédie également cette thèse de doctorat en Médecine, qui concrétise votre rêve le plus cher, le fruit de vos encouragements et sacrifices.

Puisse Dieu tout puissant vous protéger du mal, vous procurer longue vie pleine de santé et de bonheur afin que je puisse vous rendre fier à mon tour.

Je t'aime papa.

A la mémoire de ma grand-mère maternelle,

Lalla Squallia Fatima Mikou,

*A cette très grande dame, d'un cœur immense, qui ne cessait de nous combler
d'amour et de nous couvrir de tendresse.*

A cette femme pieuse, courageuse et pleine de bonté.

*A cet ange maintenant au ciel dont la bénédiction et les prières n'ont cessé de me
protéger.*

A la première patiente qui a cru en moi avant tout le monde.

Mon amour pour toi est immense et éternel.

Puisse Dieu t'avoir en sa sainte miséricorde et t'accueillir dans son paradis.

A la mémoire de mes défunts grands-parents, Haj Mohammed

Bennis, Haj Thami Lebbar, Haja Maria Bennis,

A mes aïeux partis trop tôt,

Aux fiertés de mes racines,

A ces grandes personnes qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui,

Je suis tellement fière d'avoir été votre petite fille.

*J'implore Dieu, le Tout Puissant, de vous envelopper de sa clémence et vous
accueillir dans son paradis.*

A mon mari, Alae-eddine Lagziri,

A mon grand amour, mon coup de foudre, mon partenaire pour toujours.

*A ma moitié, mon ami, mon confident, mon père, mon frère, tu es ce qui m'est arrivé
de plus beau ces dernières années.*

A ce grand homme, pieux, sage, généreux et attentionné,

*A ce mari aimant, je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le
soutien continu dont tu m'as toujours fait preuve.*

*Les nobles valeurs que tu incarnes, tant dans cette profession que dans la vie de
tous les jours, m'ont toujours laissées admirative et fière de la personne que tu es.
Ton optimisme, ta détermination, ta patience ainsi que ta force, m'ont encouragé à
me surpasser et réaliser ce rêve tant attendu.*

*Pour l'amour et l'affection qui nous unissent, je te dédie ce travail qui j'espère de
rendra fier à ton tour du médecin que je suis devenue aujourd'hui.*

*Je prie Dieu Tout Puissant de préserver notre attachement mutuel et d'exaucer nos
vœux et rêves les plus chers.*

Je t'aime.

A mes grandes sœurs, Meryem, Imane et Ghita,

*A mon sang, mes complices, mes confidentes, mes partenaires de vie,
J'ai l'énorme chance d'avoir été votre petite sœur, toujours chérie et comblée
d'amour et d'attention.*

*Toute petite déjà, j'essayais de faire ma place entre trois jeunes-femmes fortes,
studieuses et accomplies, vous n'avez jamais cessé de donner l'exemple et de
montrer le meilleur de vous même.*

*Grandir sous vos ailes, dans un foyer chaleureux, convivial, plein de joie et de
bonne humeur, m'a permis de déployer les miennes et de m'envoler sur le chemin que
vous m'aviez tracé. Vous avez fait de votre petit poussin le plus beau cygne que je
puisse être. Merci pour l'incroyable vie que vous m'aviez offert, pour votre
encouragement et soutien inconditionnel.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond respect et mon attachement
indéfectible.*

Vous êtes et resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin.

Que Dieu vous accorde santé, succès et sérénité. Je vous aime.

*A ma grande et belle-famille, Omar, Rizk, Narjiss et Si Hicham,
Hicham et Salima, ainsi que Maryame,*

*Je profite de la présente occasion pour vous remercier pour tout le soutien, la
sympathie et l'amour que vous m'accordez.*

*Je ne remercierai jamais assez Dieu de vous avoir mis sur mon chemin, de m'avoir
entourée de personnes d'exception que vous êtes.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de la profonde estime et affection que j'ai
pour vous.*

Que Dieu vous accorde santé, succès et félicité et nous garde unis à jamais.

*A mes nièces et neveux chéris, Mia, Ali, Sofia, Yasmine, Rania,
Shadi, Shahd, Chems-eddine,*

*Vous avoir est le plus beau des cadeaux qu'une sœur ou un frère puisse faire.
Un hommage particulier à ces petits anges qui m'enchantent et éblouissent ma vie.
J'espère que ce travail saura être le support de l'excellence indéniable dont vous
ferez preuve In chaa Allah.*

Que Dieu vous protège et vous mène vers ce qu'il y a de plus beau.

A toute la famille Lebbar et Bennis, tout particulièrement mes tantes Nezha, Laila, mes oncles Rachid, Simohamed, Jaouad et Anas, à mes cousins et cousines,

Je suis fière d'être la descendante de cette merveilleuse et grande famille. Vous avez chacun d'entre vous contribué à faire de ma vie, une belle et heureuse histoire.

A ma tante Nezha, tu incarnes l'exemple de la femme médecin, chirurgien, mère, épouse et tantinette attentionnée, merci de m'avoir inspiré.

A ma tante Laila, à cette force de la nature, ta détermination, ton soutien et encouragement n'ont cessé de me bercer, merci pour ta bienveillance.

A mon Tonton adoré Simohammed, plus qu'un oncle, un ami, un confident, le tonton cool qui sait nous rassurer, nous faire rire et nous émerveiller, même lorsque ça ne va pas... Tu as été avec Tati Siham, le soutien, l'épaule sur laquelle je me reposais à mes débuts en médecine. Votre amour a donné la plus incroyable des petites cousines, Lina, à qui je souhaite ce qu'il y a de meilleur dans ce monde. Veuillez trouver en ce travail, l'expression de mon amour, ma gratitude et mon attachement inconditionnel. Que Dieu vous protège et vous bénisse.

A mes meilleurs amis, Ismail et Rêda,

*Aux frères que je n'ai jamais eu, à mes compagnons d'aventures, à mes acolytes,
A ceux avec qui j'ai partagé mes moments de joie, de fous-rire, mais aussi de
tristesse.*

*A mes fidèles amis qui ont su me tirer vers le haut, chaque fois que penchais vers le
bas. A mes camarades d'étude sans qui je n'aurai atteint l'excellence aujourd'hui.*

*J'ai eu la chance et l'honneur de partager ce chemin avec vous, huit années
incroyables, qui resteront gravées à jamais. Nous avons su gravir chaque obstacle
avec réussite, ensemble nous nous sommes motivés, unis, soutenus pour atteindre le
sommet.*

*Il n'y a pas plus belle définition de complicité et de solidarité que notre trio ait
incarné.*

Longue vie à notre amitié, longue vie à Zelanis.

A mes meilleures amies, Nisrine et Salma,

A mes sœurs de cœur, mes confidentes, mes fidèles amies,

A mes camarades de classe qui ont fait de mes années de lycée, les plus belles !

A mes aventurières favorites avec qui j'ai partagé d'incroyables souvenirs...

A mes complices, mes intimes, celles qui me comprennent au regard seulement,

J'ai tellement de chance de vous avoir à mes côtés, bien que les kilomètres nous séparent, notre amitié reste intacte, preuve de sa pureté.

Je vous aime fort, mes copines.

A mes chers amis,

Insaf, Younes, Yasser, Ali, Simohamed, Amine, Mouna,

A mes acolytes d'internat, Insaf, Younes et Mouna, merci pour les incroyables moments passés ensemble, pour votre soutien, votre bonne humeur et votre serviabilité.

A mes amis d'enfance, Yasser, Ali, Simohamed, Amine, nous avons grandi ensemble, dans la joie et la fraternité, notre complicité dans le travail comme dans les bêtises, nous a toujours démarqué et fait de nous un groupe hors du commun. Merci d'avoir partagé ce bout de chemin à mes côtés, puisse amitié et fraternité nous unir à jamais.

À mes confrères internes et anciens internes de Fès,

Longue vie à cette très grande famille, longue vie aux valeurs de l'internat.

Mon engagement, mon soutien, mon dévouement envers cette école seront éternels.

Interne un jour, interne pour toujours.

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de
ce travail, à tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis
involontairement,*

Que ce travail soit le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

REMERCIEMENTS

*A notre Maître et Président du Jury,
Professeur Mohamed Chaoui El Faiz,*

Je vous remercie, cher Maître, pour le grand privilège que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de ma soutenance de thèse, tout en espérant être à la hauteur de vos exigences.

*Permettez-moi par la même occasion de vous transmettre mes profonds remerciements pour l'accueil que vous m'avez fait et l'intérêt que vous avez porté à ce travail. En effet, ce dernier symbolise le dur labeur fourni par votre incroyable équipe durant les débuts de la pandémie du Covid19. Longtemps connue comme étant la **Dream Team** des Professeurs, formée par Vous Pr Chaoui, Pr Chaïmour, Pr Oudidi et Pr Ouadnoui, elle restera dans les mémoires.*

Vous avez incarné aux yeux des internes, votre cheville ouvrière, le courage, l'engagement, l'union, la solidarité et le patriotisme face à cette crise. Je suis fière d'avoir fait partie de cette grande famille et honorée d'avoir travaillé à vos côtés.

Qu'il me soit permis, cher Maître, de vous exprimer ma sincère reconnaissance, mon profond respect et ma plus grande estime.

A notre Maître et Rapporteur de thèse,

Professeur Abdellatif Oudidi,

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans la disponibilité, l'engagement et la rigueur du Professeur Oudidi, qui a bien voulu accepter ma thèse sous sa direction et m'a éclairée par ses orientations et précieux conseils.

Vous m'avez fait l'honneur de m'attribuer un sujet d'exception, représentant l'ensemble du travail et du dévouement qu'a montré le personnel hospitalier du CHU Hassan II durant cette pandémie, je tiens à vous exprimer mes plus vifs remerciements.

Durant cette crise, vous étiez parmi les seuls à nous accompagner dans la difficulté, à nous soutenir dans l'adversité et à reconnaître nos efforts.

Votre immense humilité et générosité sans compter votre compétence et vos qualités humaines ont toujours suscité mon admiration.

Je ne saurais assez Monsieur le Professeur, vous remercier et vous exprimer toute ma gratitude et mon profond respect en espérant suivre votre brillant exemple et être à la hauteur de vos attentes.

*A notre Eminent Maître et juge de thèse,
Professeur Khalid Chakour,*

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur et le privilège que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

J'ai eu le privilège d'avoir fait partie de la dernière promotion d'internes à avoir travailler aux urgences à vos côtés, tout en étant navrée pour les futurs internes d'avoir perdu un pilier de l'internat. Car vous étiez notre force d'âme, notre colonne vertébrale, notre maître et notre père.

Vous n'avez ménagé ni votre compétence, ni votre temps pour nous aider à faire face aux difficultés des urgences et lorsque la pandémie a fait surface vous étiez le premier à nous prendre sous votre aile et à nous soutenir.

L'hôpital n'aurait pu tenir sans votre compétence de Chef, vous avez su diriger cette lutte et faire de notre centre une référence.

Ce travail est le fruit de votre dévouement et patriotisme, qui j'espère sera à la hauteur de votre excellence.

Qu'il me soit permis, cher Maître, de vous exprimer ma sincère reconnaissance, mon profond respect et ma plus grande estime.

A notre Maître et juge de thèse,

Professeur Karim Nador,

C'est pour moi un immense plaisir et un grand honneur de vous voir siéger parmi le Jury de ma thèse. J'ai toujours été impressionnée par votre compétence, votre dynamisme et vos qualités humaines et professionnelles depuis mes premières années d'études de médecine.

Permettez-moi par la même occasion de vous remercier pour l'accueil et la considération que vous nous avez accordé durant mon externat de médecine.

Vous avez toujours été disponible, pour partager et transmettre votre savoir et savoir-faire. Nous étions énormément marqués par votre sérieux, votre compétence et votre culture, vous êtes pour nous un exemple à suivre.

Qu'il me soit permis, cher Maître, de vous exprimer ma sincère reconnaissance, mon profond respect et ma plus grande estime.

*A notre Maître et juge de thèse,
Professeur Yassine Ouadnoui,*

*C'est pour moi un immense plaisir et honneur de vous voir siéger parmi le Jury de
ma thèse.*

*J'ai eu le privilège de garder à vos côtés durant les premiers mois de la pandémie,
d'être le témoin de l'incroyable dévouement dont vous aviez fait preuve envers les
patients et votre peuple et surtout d'apprendre à vos côtés le sens de la rigueur, de
la discipline, du courage et de l'engagement.*

*Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien indéfectible envers vos
médecins, vos internes.*

*Les mots ne suffisent pas à exprimer mon immense admiration pour les valeurs que
vous incarnez et l'honneur que vous faites à cette profession.*

*Grâce à vous, nous comprenons toute la noblesse du Médecin et de l'Enseignant.
Qu'il me soit permis, cher Maître, de vous exprimer ma sincère reconnaissance, mon
profond respect et ma grande estime.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	12
RAPPELS VIROLOGIQUES ET PHYSIOPATHOGENIQUES	14
I. GENERALITES	15
II. HISTORIQUE	17
III. PROPRIETES VIRALES	17
1. Structure	17
2. Génome	18
3. Réplication et pathogénèse	19
IV. EPIDEMIOLOGIE	21
1. Réservoir et origine	21
2. Mode de transmission	21
3. Durée d'incubation	22
4. Contagiosité	22
5. Variant du SARS-CoV2	23
V. PHYSIOPATHOGENIE DU SARS-CoV-2	30
1. Réponse antivirale initiale immédiate	30
2. Réponse antivirale secondaire amplifiée	33
3. Potentiel pro-thrombotique de la maladie	35
VI. ATTEINTE D'ORGANES	37
1. Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires	37
2. Tropisme digestif	38
3. Tropisme neurologique	38
4. Tropisme rénal	39
5. Tropisme cardiaque	39
6. Tropisme endothélial	40

7. Dérégulation glycémique	40
8. Tropismes divers	41
MATERIELS ET METHODES	42
I. MATERIELS D'ETUDE	43
1. Cadre d'étude	43
2. Type d'étude	43
II. METHODOLOGIE DE TRAVAIL	43
1. Collecte de données	43
2. Critères d'exclusion	44
3. Méthode de travail	44
4. Saisie des données et analyse statistique	45
5. Limites et contraintes	45
III. OBJECTIFS DE L'ETUDE	46
RESULTATS.....	48
I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	49
1. Fréquence des décès liés au Covid-19	49
2. Répartition selon le sexe et l'âge	50
3. Répartition Géographique	52
4. Origine des malades	52
5. Hospitalisation en service Covid	53
II. ANAMNESE CLINIQUE	55
1. Couverture médicale	55
2. Antécédents médicaux et comorbidités	55
3. Histoire de la maladie	58
4. Classification de l'état clinique à l'admission	60

III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES	61
1. Biologie spécifique	61
2. Biologie non spécifique	62
3. Radiologie	64
IV. TRAITEMENT	66
1. Délai entre le début des symptômes et le début du traitement hospitalier ..	66
2. Traitement administré à l'hôpital	66
3. Tolérance du traitement	68
V. EVOLUTION	69
1. Etat clinique	69
2. Etat biologique	69
3. Etat radiologique	71
4. Transfert inter-service	71
5. Traitement	71
6. Causes présumées de décès	72
DISCUSSION	73
I. DEFINITION DES DECES ATTRIBUABLES AU COVID19	74
II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	75
1. Fréquence des décès et taux de létalité	75
2. Répartition selon le sexe et l'âge	76
3. Antécédents et Comorbidités	79
4. Durée d'hospitalisation	82
III. ETUDE CLINIQUE	83
IV. ETUDE PARACLINIQUE	84
1. Biologie spécifique	84

2. Biologie non spécifique	88
3. Imagerie	89
V. ETUDE THERAPEUTIQUE	97
1. Modalités thérapeutiques	98
2. Protocoles et indications thérapeutiques	109
3. Surveillance	114
VI. EVOLUTION ET PRONOSTIC	115
1. Types	115
2. Complications	116
3. Causes de Décès	118
MESURES DE PREVENTION DU COVID19	120
I. MESURES ET PREVENTION INDIVIDUELLES	121
II. MESURES ET PREVENTION COLLECTIVES	124
1. Education et information du citoyen	124
2. Formation du personnel médical et paramédical	124
3. Nettoyage des surfaces	124
4. Instauration d'un état d'urgence sanitaire national	125
5. Dépistage massif	125
6. Vaccination	125
CONCLUSION.....	128
RESUME	130
ANNEXES	141
SOURCES DES FIGURES	152
BIBLIOGRAPHIE	154

LISTE DES ABREVIATIONS

CoV	: CoronaVirus
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (2019)
MERS-CoV	: Middle East Respiratory Syndrome
SARS-CoV-1	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (2003)
Covid-19	: COronaVirus Disease 2019
SRAS	: syndrome respiratoire aigu sévère
ARN	: acide Ribonucléique
RT-PCR	: reverse-transcriptase polymerase-chain-reaction
ORF	: opening reading frame, cadre de lecture ouvert (succession de nucléotides : gène, susceptible d'être traduit en protéine).
ACE2	: enzyme de conversion de l'angiotensine 2
USI	: unité de soins intensifs
PRRs	: Pattern Recognition Receptors
ISG	: interferon-stimulated genes
CCL	: chemokine ligand
IFN	: interféron
FDR	: facteur de risque
IMC	: indice de masse corporelle
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
MTEV	: maladie thrombo-embolique veineuse
AZM	: azithromycine
SC	: sous-cutanée
AINS	: anti-inflammatoires non stéroïdiens
VO	: voie orale

SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aigue sévère
D	: nombre de décès du Covid19 au CHU Hassan II durant la période donnée
H	: nombre de nouveaux cas de Covid19 hospitalisés au CHU Hassan II durant la période donnée
Cpm	: cycles respiratoires par minute
CORADS	: Covid19 Reporting and Data System
HCSP	: Haut Conseil de Santé Publique (France)
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
J1, J2, J7	: jours de traitement
Mg	: milligrammes
FFP	: Filtering Facepiece Particles : pièce faciale filtrante contre les particules
DXM	: dexaméthasone
MTP	: methylprednisolone

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Photographie du Virus SARS-CoV-2 accrochés aux cils de cellules épithéliales humaines en culture, observés par microscopie électronique à transmission.	16
Figure 2. Cellule épithéliale humaine en culture infectée par le virus observée par microscopie électronique à transmission.	16
Figure 3. Représentation schématisée d'un coronavirus.	18
Figure 4. Représentation du génome du SARS-CoV-2.....	18
Figure 5. Représentation schématisée du cycle de réplication virale du Sars-CoV-2.	20
Figure 6. Schéma représentant le niveau de contagiosité d'un patient infecté par le SARS-Cov2.	23
Figure 7. Tableau récapitulatif des « variants préoccupants » selon l'OMS.....	25
Figure 8. Tableau récapitulatif des « variants à suivre » selon l'OMS.	25
Figure 9. Schématisation des mécanismes de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2.	32
Figure 10. Protocole thérapeutique curatif recommandé par le Ministère de la Santé.	68
Figure 11. Impact du cumul des comorbidités sur le risque relatif de décès chez les cas confirmé de Covid19 selon le groupe d'âge.	80
Figure 12. Schéma de la technique immuno-enzymatique ELISA indirecte	86
Figure 13. Schématisation des résultats du test antigénique rapide sur sérum du patient.....	87
Figure 14. Radiographie de thorax montrant un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral prédominant aux bases chez un patient Covid +.....	91
Figure 15. Coupe scannographique montrant des plages de verre dépoli bilatérales en périphérie et centrale, par endroit nodulaire comme à gauche, avec condensation	

débutante sous-pleurale dans le segment postérieur du lobe supérieur droit. [F12].95

Figure 16. Coupe scannographique montrant une association de lésions mixtes (opacités en verre dépoli et condensations) de topographie principalement périphérique.95

Figure 17. Coupe scannographique montrant une image typique de « crazy paving » caractérisée par des réticulations périlobulaires et intralobulaires au sein de plages de verre dépoli. L'atteinte est bilatérale à prédominance sous-pleurale.96

Figure 18. schéma représentant les principales molécules thérapeutiques agissant dans le cycle viral du Sars-Cov-2.98

Figure 19. Conditions et doses d'administration des anticoagulants.111

Figure 20. Technique de lavage des mains.121

Figure 21 et 22 . Tableaux décrivant le statut des vaccins selon l'OMS contre le Sars-Cov-2 actualisé au 08/02/2021.127

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1. Histogramme montrant l'incidence hospitalière des cas de Covid-19, des décès ainsi que le taux de létalité durant les mois d'août, septembre et octobre 2020.....	49
Graphique 2. Secteur représentant la répartition selon le sexe des décès du Covid-19.	50
Graphique 3. Secteurs représentant la répartition selon l'âge et le sexe des décès du Covid19.....	51
Graphique 4. Courbe comparant la survenue de décès en fonction de l'âge chez l'homme et la femme.....	52
Graphique 5 . Secteur représentant la répartition des décès du Covid19 au niveau des services d'hospitalisations d'admission.....	53
Graphique 6. Répartition des temps d'hospitalisation des décès du Covid19 au niveau du CHU Hassan II (réanimations non comprises).	55
Graphique 7. Répartition des antécédents des patients décédés du Covid19 dans notre série.	57
Graphique 8. Répartition du nombre de comorbidités dans notre série.....	57
Graphique 9. Répartition des symptômes retrouvés à l'admission des patients décédés du Covid19 dans notre série, selon le taux de fréquence.	59
Graphique 10. Répartition des principales anomalies biologiques retrouvées chez les décès du Covid19 présentant une biologie anormale.	63
Graphique 11. Secteur représentant le pourcentage d'atteinte pulmonaire vu au Scanner chez les patients décédés du Covid19.....	65
Graphique 12. Répartition des principales molécules du protocole thérapeutique anti-Covid19 dans notre étude.....	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Score de Gravité Clinique des patients atteints de Covid19 utilisé au CHU Hassan II de Fès.....	60
Tableau 2. Tableau comparatif du taux de létalité du Covid19.....	76
Tableau 3. Tableau comparatif de la répartition des décès du Covid19 en fonction du sexe	77
Tableau 4. Tableau comparatif de la répartition des décès du Covid19 en fonction de l'âge au Maroc, en France et dans le Monde	78
Tableau 5. Tableau représentant les risques de décès du Covid19 par rapport à l'âge.....	78
Tableau 6. Tableau Comparatif des principales comorbidités retrouvées chez les patients décédés du Covid19.	81
Tableau 7. Tableau comparatif de la symptomatologie du Covid19.	84
Tableau 8. Tableau comparatif des profils biologiques des patients atteints du Covid19 au CHU Hassan II – Fès, en Algérie et en Chine.....	89
Tableau 9. Classification scannographique CORADS.	97

INTRODUCTION

La Covid-19 est une maladie infectieuse causée par le **coronavirus** le plus récemment découvert : **Sars-Cov2**. A l'origine d'une flambée épidémique ayant débutée à Wuhan en Chine, en décembre 2019, elle touche aujourd'hui plus de 170 pays, et se dessine comme étant la **pandémie du siècle** avec plus de **219 Millions de cas confirmés dans le monde et 877 000 cas au Maroc**. *(Données recueillies le 04/09/2021 – Johns Hopkins University Center Data / Portail Officiel du Coronavirus au Maroc).*

Le Sars-Cov2 provoque des maladies allant d'un simple rhume à des pathologies plus sévères telles que le **syndrome respiratoire aigu sévère (SARS)**, pour lequel il est tant craint. Car si cette pandémie est autant médiatisée, c'est pour le nombre de décès qui s'accroît de jour en jour, comptant plus de **4,55 millions** dans le monde et plus de **12923 décès au Maroc**. *(Données recueillies le 04/09/2021 – Johns Hopkins University Center Data / Portail Officiel du Coronavirus au Maroc).*

Notre travail fera alors l'objet d'une **étude épidémiologique rétrospective, analytique et clinique sur les malades décédés du Covid-19** au sein du CHU Hassan II de Fès. Elle s'étalera sur la période allant du 01 aout au 31 octobre 2020, et inclura l'ensemble des patients décédés au niveau des services Covid (à l'exception des services de réanimation).

L'objectif principal sera de **mettre en lumière de nouvelles données** influant sur la **mortalité** de cette maladie. Notamment la recherche des principaux **facteurs de risque** de mortalité, les **signes de sévérité**, les causes présumées de décès et bien d'autres données.

Et ainsi contribuer à la recherche scientifique sur le Sars-Cov-2 et à la lutte contre la Covid-19.

RAPPELS VIROLOGIQUES ET PHYSIOPATHOGENIQUES

I. GENERALITES :

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus (CoV), dénomination liée à la « couronne » que forment certaines protéines à la surface de ces virus. Il a été identifié pour la première fois à Wuhan en Chine, en décembre 2019.

Plusieurs coronavirus sont déjà connus pour être capables d'infecter les humains : quatre coronavirus saisonniers responsables de symptômes hivernaux sans gravité (rhumes), le SARS-CoV1 responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et le MERS-CoV responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère (*Middle East Respiratory Syndrome*). **Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus pathogène pour l'homme. Il est responsable de la maladie Covid-19.** [1, 2, 3, 4].

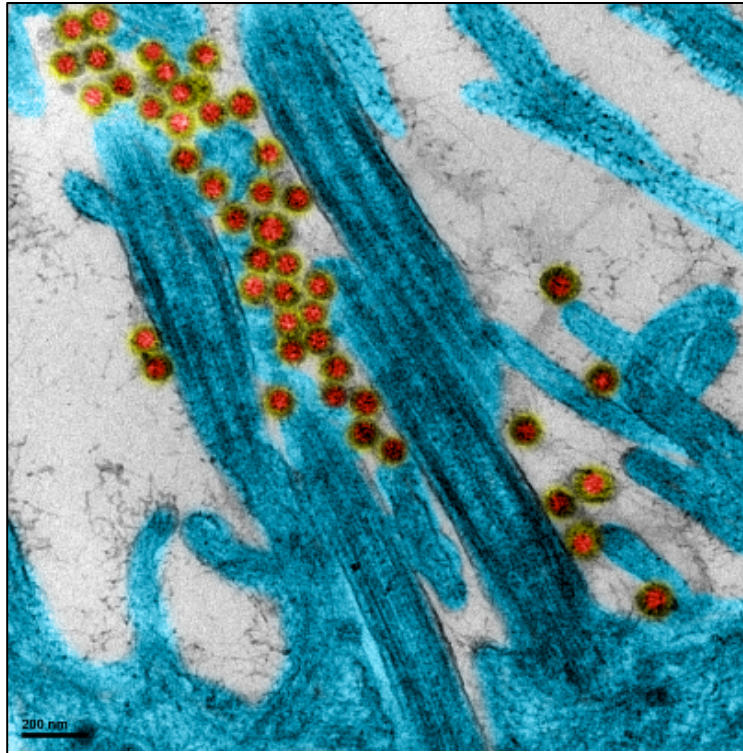


Figure 1. Photographie du Virus SARS-CoV-2 accrochés aux cils de cellules épithéliales humaines en culture, observés par microscopie électronique à transmission. [F1].

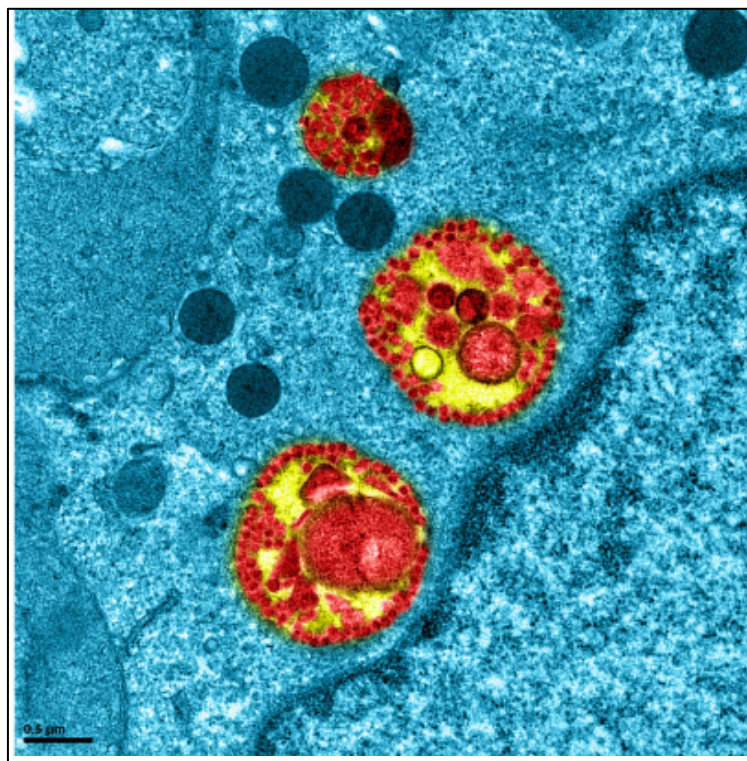


Figure 2. Cellule épithéliale humaine en culture infectée par le virus observée par microscopie électronique à transmission. [F2].

II. HISTORIQUE :

Les coronavirus forment un grand groupe de virus infectant les mammifères et les oiseaux, quatre sont responsables de pathologies bénignes chez le patient immunocompétent : HCoV 229E et OC43, connus depuis les années 1960, NL63 et HKU1, identifiés en 2004 et 2005. Deux sont responsables de pathologies sévères : le SARS-CoV1 identifié en mars 2003 en Chine, à l'origine d'une pandémie touchant rapidement 26 pays avec 8000 contaminés et 774 morts au total. Ainsi que le MERS-CoV identifié en 2012. [1, 2, 3].

Les coronavirus classiques (229E, OC43 et NL63) sont ubiquitaires et circuleraient sous forme épidémique. Ce sont essentiellement des virus responsables d'infections respiratoires hautes et basses, mais ciblent également d'autres organes tels que le tractus gastro-intestinal, le tissu neurologique, plus rarement le foie, le cœur, les reins et les yeux. [1, 2, 3].

III. PROPRIETES VIRALES

1. Structure :

Virus sphérique, enveloppé de 60–220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur, la protéine Spike (S) (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique), sous forme trimérique qui se lie au récepteur cellulaire, ainsi que trois autres protéines transmembranaires : la glycoprotéine d'enveloppe [E], de membrane [M] et l'Hémagglutinine–Esterase [HE]) et la protéine de capsid (N). La nucléocapside est icosaédrique à symétrie cubique. Cette dernière contient une molécule de génome viral : de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif (29 881 paires de bases). [2, 3, 4].

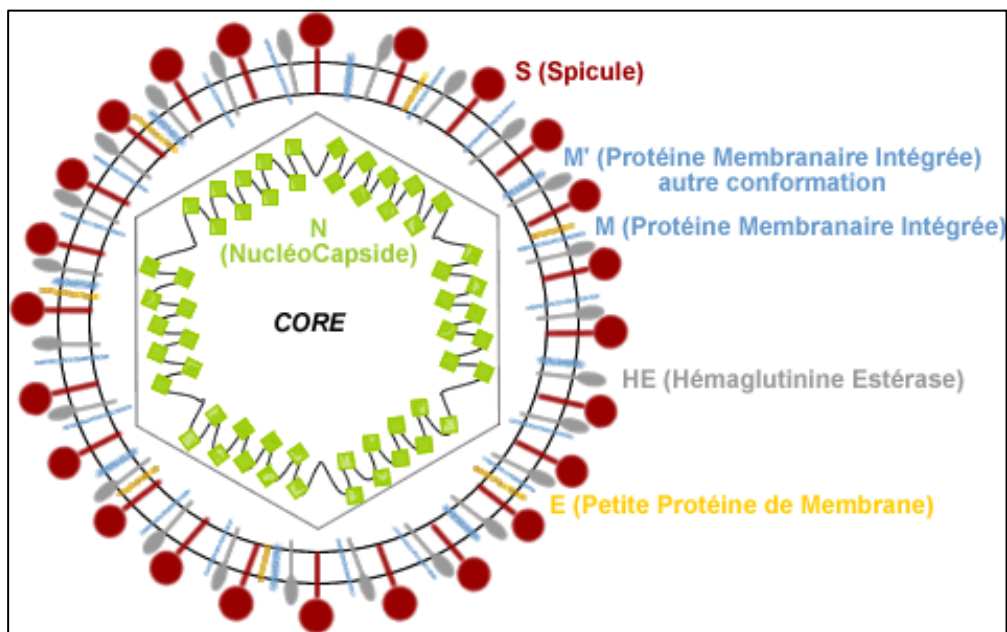


Figure 3. Représentation schématique d'un coronavirus. [F3]

2. Génome :

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts ou gènes (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b) traduit en deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, les glycoprotéines (S), (E), (M) et (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte. [2, 3, 4]

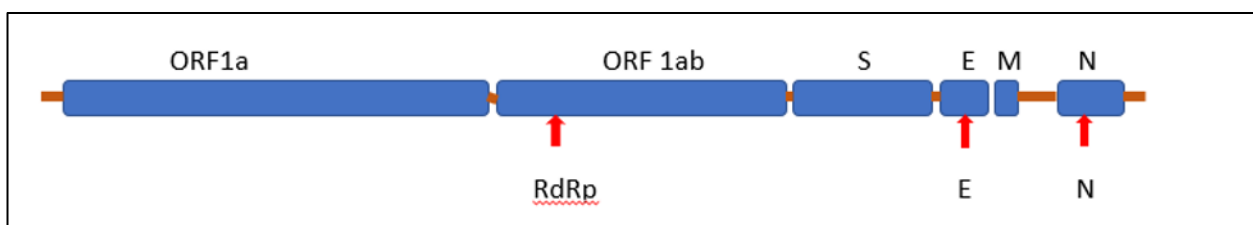


Figure 4. Représentation du génome du SARS-CoV-2. [F4]

Ce génome présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52% d'homologie avec le MERS-CoV. Le coronavirus dont il est le plus proche phylogénétiquement est **RaTG13-CoV**, un coronavirus qui infecte **les chauves-souris (96% d'homologie)**. [1, 2,4]

L'étude de Tang *et al.* [5] a analysé 103 génomes de patients infectés par la Covid-19 et a permis d'identifier deux souches de Sar-CoV-2 : la souche **L** et la souche **S**. La souche **L** étant plus agressive et contagieuse.

3. Réplication et pathogénèse :

Le cycle de multiplication du Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines). Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce **cycle lytique** existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus.

La diminution de l'expression membranaire d'ACE2 résultant de l'endocytose du complexe viral pourrait activer localement le système rénine-angiotensine-aldostérone et aggraver les lésions pulmonaires. [1, 2, 3, 4].

Ainsi, **l'affinité de la liaison entre la protéine S et le récepteur ACE2** détermine le niveau de la réplication virale et la **sévérité de la maladie**. [3].

Le récepteur ACE2 est présent à la surface d'autres cellules que celles du tissu respiratoire, comme au niveau du système digestif, du cœur, tissu neurologique ou des vaisseaux sanguins. Ceci explique vraisemblablement **l'existence de symptômes extra-pulmonaires**.

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Sont proposées dans le schéma ci-contre, un bref tour d'horizon des principales stratégies antivirales proposées aujourd'hui comme traitement potentiel de la COVID-19. [1, 2, 4].

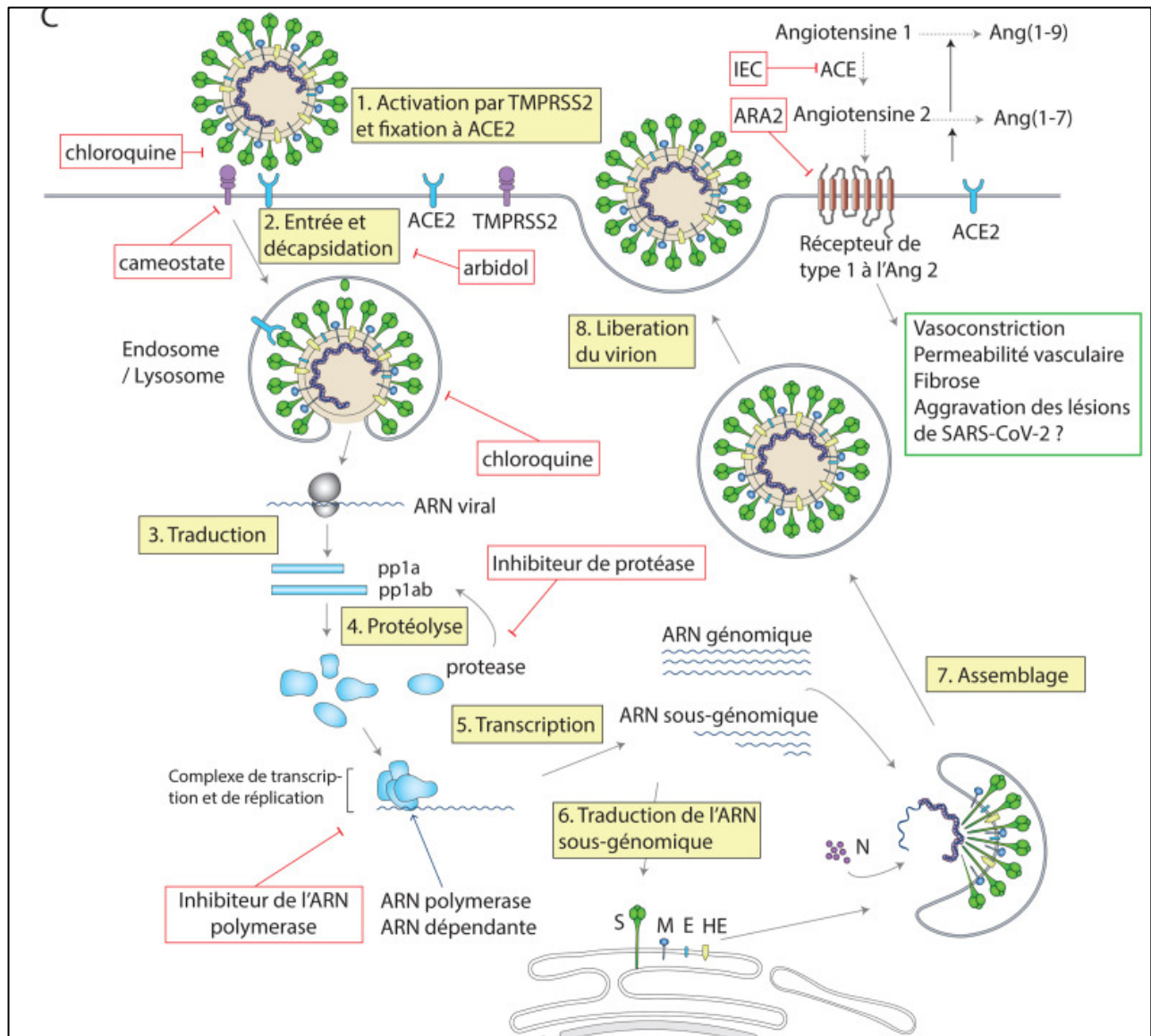


Figure 5. Représentation schématique du cycle de réplication virale du Sars-CoV-2. [F5].

IV. EPIDEMIOLOGIE :

1. Réservoir et origine :

L'origine du SARS-CoV-2 n'est pas totalement élucidée. Particulièrement fréquents chez certains animaux, les coronavirus ne franchissent qu'épisodiquement la barrière d'espèces pour infecter l'Homme. Il existe cependant des exceptions, comme le SARS-CoV1 qui a été accidentellement transmis à l'Homme via la consommation de civettes masquées (petits mammifères) et le MERS-CoV via les dromadaires [1, 2, 4].

Le SARS-CoV-2 est génétiquement plus proche des virus infectant les chauve-souris que du MERS-CoV ou du SARS-CoV1. Mais, jusqu'à présent, aucune transmission virale directe n'a été décrite entre cette espèce et l'humain. C'est pourquoi les chercheurs estiment probable que la transmission à l'Homme a eu lieu par le biais d'une **espèce hôte intermédiaire**. [1, 2, 4]

Restent deux hypothèses :

- Le virus aurait été transmis de la chauve-souris à l'Homme via une espèce animale non encore identifiée ;
- Le virus aurait circulé depuis plusieurs années chez l'Homme, à bas bruit, jusqu'à ce qu'une mutation récente l'ait rendu plus virulent et pathogène.

2. Mode de transmission :

La transmission du SARS-CoV-2 est interhumaine, par voie aéroportée (gouttelettes ou aérosols), par contact direct avec la personne ou une surface contaminée. [1, 2, 3, 4]

L'étude de Van Doremalen [6] a montré que ce virus pouvait rester viable pendant 3 heures dans les aérosols et 72 heures sur les surfaces inertes, suggérant une contamination de type air et contact.

Par ailleurs, la présence d'ARN viral dans le sang ou les selles a fait évoquer les possibilités d'une contamination sanguine ou oro-fécale, qui n'ont toutefois pas été démontrées à ce jour. La contamination par voie muqueuse oculaire semble possible, tandis que la transmission materno-foetale reste exceptionnelle et le virus n'a pas été identifié dans le lait maternel. [1, 2, 4].

3. Durée d'incubation :

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques, notion importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection.

La période d'incubation **varie de deux à quatorze jours** (médiane cinq jours). [4,7]. Or, dans l'étude de Qun et al. [8], elle était estimée à **5,2 jours** et pour 95 % des patients, les symptômes apparaissaient dans les **12,5 jours suivant le contage**.

Enfin, dans une autre étude reprenant 181 cas d'infection à SARS-CoV-2, la durée médiane d'incubation était estimée à **5,1 jours** et 97,5 % des patients développaient des symptômes dans les **11,5 jours suivant le contage**. [9]

4. Contagiosité :

La pratique répétée de RT-PCR sur prélèvements nasopharyngés a montré que la **charge virale était plus élevée lors des premiers jours de symptômes et qu'elle diminuait jusqu'au 11^e jour**. La durée de positivité de la RT-PCR pouvait

s'étendre jusqu'à 25 jours après l'apparition des premiers symptômes et dépassait 20 jours chez plusieurs patients rapportés dans une étude chinoise. [10]

Cela suggère que le risque de **transmission est maximal à l'apparition de ces symptômes**, mais il débute en moyenne 2 à 3 jours avant. Il diminue progressivement à partir du 7e jour suivant l'apparition des symptômes. Il devient limité au-delà de 10 jours et exceptionnel après 14 jours. Cependant, ces durées ne sont que des moyennes : plus les symptômes sont sévères et persistent, plus la possibilité de transmettre le virus se prolonge. [1, 2].

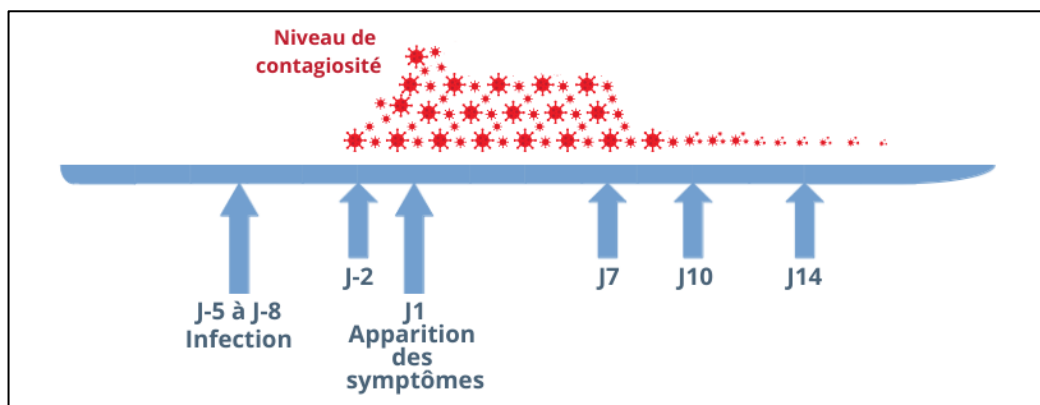


Figure 6. Schéma représentant le niveau de contagiosité d'un patient infecté par le SARS-Cov2. [F6].

5. Variant du SARS-CoV2 :

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, l'OMS a reçu plusieurs notifications d'événements de santé publique inhabituels qui pourraient être dus à des variants du SARS-CoV-2. [11]. Ils évaluent régulièrement si ces derniers entraînent des changements dans la transmissibilité, le tableau clinique et la sévérité de la maladie, ou s'ils ont un impact sur les contre-mesures, notamment les outils de diagnostic, les traitements et les vaccins.

L'OMS a classé les variant en 2 types [11] :

- « **Variants préoccupants** » : il s'agit d'isolats du Sars-Cov2 présentant des mutations ayant des implications phénotypiques établies ou présumées. Ces derniers augmentent la transmissibilité et la virulence, modifient le tableau clinique et diminuent l'efficacité des mesures de santé publiques, des outils diagnostiques, des vaccins et des traitements disponibles.
- « **Variants à suivre** » : il s'agit d'isolats du Sars-Cov2 à l'origine d'une transmission communautaire de plusieurs cas de Covid19 et/ou détecté dans plusieurs pays.

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE, DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

WHO label	Pango lineage*	GISAID clade	Nextstrain clade	Additional amino acid changes monitored°	Earliest documented samples	Date of designation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	United Kingdom, Sep-2020	18-Dec-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	South Africa, May-2020	18-Dec-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brazil, Nov-2020	11-Jan-2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A, 21I, 21J	+S:417N +S:484K	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021
Omicron*	B.1.1.529	GR/484A	21K	-	Multiple countries, Nov-2021	VUM: 24-Nov-2021 VOC: 26-Nov-2021

Figure 7. Tableau récapitulatif des « variants préoccupants » selon l'OMS. [F7]

WHO label	Pango lineage*	GISAID clade	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Multiple countries, Dec-2020	17-Mar-2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	United States of America, Nov-2020	24-Mar-2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	India, Oct-2020	4-Apr-2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Peru, Dec-2020	14-Jun-2021
Mu	B.1.621	GH	21H	Colombia, Jan-2021	30-Aug-2021

Figure 8. Tableau récapitulatif des « variants à suivre » selon l'OMS. [F7]

a. Variant Chinois – février 2020 :

Il s'agit d'un variant apparu en Chine en début février 2020 présentant une substitution D614G dans le gène codant pour la protéine de spicule (Spike). Il a remplacé la souche initiale du SARS-CoV-2 et est devenu en juin 2020 le virus dominant en circulation dans le monde. Des études sur des cellules respiratoires humaines et des modèles animaux ont montré que, par rapport à la souche initiale, celle-ci présente une infectiosité et une transmissibilité accrues. Mais ne provoque pas de maladie plus sévère et n'altère pas l'efficacité des outils de diagnostic en laboratoire, des traitements, des vaccins ou des mesures préventives de santé publique existantes. [12].

b. Variant Danois – septembre 2020 :

Il s'agit d'un variant lié à l'infection parmi des visons d'élevage transmis ensuite à l'homme. Appelé « cluster 5 » par les autorités danoises, il n'a été identifié que chez 12 cas humains à ce jour et sa propagation semble très limitée. Heureusement, car il présente une combinaison de mutations jamais observée auparavant. Des études préliminaires menées au Danemark font craindre que ce variant n'entraîne une réduction de la neutralisation du virus chez l'homme, ce qui pourrait éventuellement diminuer l'étendue et la durée de la protection immunitaire après une infection naturelle ou une vaccination. [13].

c. Variant Anglais Alpha – septembre 2020 :

Le 14 décembre 2020, les autorités du Royaume-Uni ont notifié un variant qu'elles ont désigné sous le nom de SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (Variant Of Concern, année 2020, mois 12, variant 01). Ce dernier porte 23 substitutions de nucléotides et n'est pas lié sur le plan phylogénétique au virus SARS-CoV-2 qui circulait au Royaume-Uni au moment où il a été détecté. Son origine n'est pas clairement établie. Les études suggèrent qu'il présente une transmissibilité accrue, mais qu'il n'entraîne pas de changement dans la sévérité de la maladie (mesurée par la durée d'hospitalisation et le taux de létalité à 28 jours), ni dans le taux de réinfection parmi les cas infectés par ce variant, par rapport à d'autres virus SARS-CoV-2 circulant au Royaume-Uni. Ce variant a depuis été signalé dans 31 autres pays. [13, 14].

d. Variant Indien Delta – octobre 2020 :

Découvert en octobre 2020 dans le centre de l'Inde, ce variant du coronavirus résulte de quinze mutations d'acides aminés et s'est déjà répandu sur tous les continents. Nommé B.1.617 ou « triple mutant » par les médias, il a été retrouvé dans 24% des prélèvements aux mois de mars et février 2021. Il présente trois mutations : B.1.617.1, B.1.617.2 et B.1.617.2 qui lui confère un taux de croissance plus élevé avec une hausse potentielle de la transmissibilité.

En effet, il est 60 % plus transmissible que le variant Alpha, dit anglais (lui-même 50 % plus contagieux que la souche initiale du Covid-19).

Il a récemment été classé dans la catégorie des « variants préoccupants » par l'OMS et est présent dans 85 pays actuellement (*au 01/07/2021 selon l'OMS*).

Il est à l'origine d'une nouvelle flambée des cas à travers le monde. Après une accalmie généralisée qui laissait entrevoir une sortie de crise, cette nouvelle menace contraint de nombreux pays à resserrer leurs mesures préventives. [13, 14, 15].

e. Variant Sud-Africain Bêta – Mai 2020 :

Le 18 décembre, les autorités nationales sud-africaines ont annoncé avoir détecté un nouveau variant du SARS-CoV-2 qui se propage rapidement, nommé 501Y.V2, en raison de la mutation N501Y. Si le variant anglais porte également la mutation N501Y, l'analyse phylogénétique a montré que les variants du Royaume-Uni et d'Afrique du Sud sont différents.

Ce nouveau variant a largement remplacé les autres virus SARS-CoV-2 circulants et est associé à une charge virale plus élevée, suggérant une plus forte contagiosité. [13, 14, 16].

f. Variant Brésilien Gamma – Novembre 2020 :

Nommé variant amazonien ou P1 ou encore Gamma, il a émergé en Amazonie et a été identifié le 2 janvier 2021 au Japon. Sa principale mutation se situe en 20J/501Y.V3 mais dénote actuellement plus de 17 mutations expliquant sa forte contagiosité et transmissibilité. Il est potentiellement plus virulent et entraîne des tableaux cliniques plus graves. En effet les patients hospitalisés en USI sont beaucoup plus jeunes et sont admis dans un état initial plus grave.

Par ailleurs, il serait résistant aux vaccins actuels tout comme le variant sud-africain qui présentent ensemble la mutation E484K qui leurs confèrent une résistance à l'immunité acquise par une infection passée ou par les vaccins. [13, 14].

g. Variant Colombien Mu – Janvier 2021 :

Le variant Mu, ou B.1.621, a été détecté pour la première fois en Colombie en janvier 2021. Depuis, il a été signalé dans d'autres pays d'Amérique du Sud et en Europe. Selon l'OMS, ce variant présente des mutations qui pourraient indiquer un risque d'échappement immunitaire (résistance aux vaccins).

Bien que la prévalence mondiale du variant Mu ait diminué et soit actuellement inférieure à 0,1% (*au 03/09/2021*), sa prévalence en Colombie (39%) et en Equateur (13%) a constamment augmenté. Les autorités sanitaires vont toutefois suivre "avec beaucoup d'attention" son évolution au cours des prochaines semaines. [17].

h. Variant Omicron – Novembre 2021 :

Le variant Omicron ou B.1.1.529 a été signalé pour la première fois à l'OMS en Afrique du Sud le 24 novembre 2021. Il présente un grand nombre de mutations génétiques dont plus de 30 concernant la protéine Spike. Cette dernière étant la cible de plusieurs vaccins actuels, le variant pourrait induire une résistance à certains vaccins. Par ailleurs, certaines mutations seraient associées à une augmentation de la transmissibilité du virus (3 fois plus que Delta).

Cependant de nombreuses incertitudes entourent ce variant, en particulier sur sa virulence (sévérité). L'étude Discovery montre qu'Omicron provoque moins de détresse respiratoire que Delta. Parmi les symptômes retrouvés : gorge irritée, congestion nasale, arthralgies, céphalées, des symptômes parfois très légers et une maladie qui dure environ trois jours. [17].

V. PHYSIOPATHOGENIE DU SARS-CoV-2 :

1. Réponse antivirale initiale immédiate :

L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents **récepteurs (PRRs)** liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). [3].

Ces récepteurs vont ensuite activer des **facteurs de transcription** (IRF-3, IRF-7, AP-1), entraînant la **sécrétion de cytokines** (TNF- α , IL-1, IL-6) avec hyperperméabilité capillaire et **attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I** (IFN-1). [3].

La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment **d'inhiber la réplication virale**, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées. [2, 3].

Cette production d'IFN-1 sera chez certains patients **insuffisante pour contrôler l'infection**, favorisant ainsi la réplication virale. Chez d'autres patients, elle sera **trop importante**, entraînant une **hypersécrétion cytokinique** et une augmentation de l'expression d'ACE2 sur les cellules épithéliales. Ces différences dans la réponse IFN à l'infection pourraient s'expliquer par des susceptibilités génétiques (mécanisme non prouvé en cours d'investigation). [1, 2, 3].

L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6, chimiokines). Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 assurant **l'immunité cellulaire**, et aux lymphocytes B produisant les anticorps spécifiques : c'est **l'immunité humorale**. Ces deux lignes de défense immunitaire coopèrent et possèdent une mémoire de l'infection qui permet de gagner en efficacité pour limiter les réinfections. [2, 3].

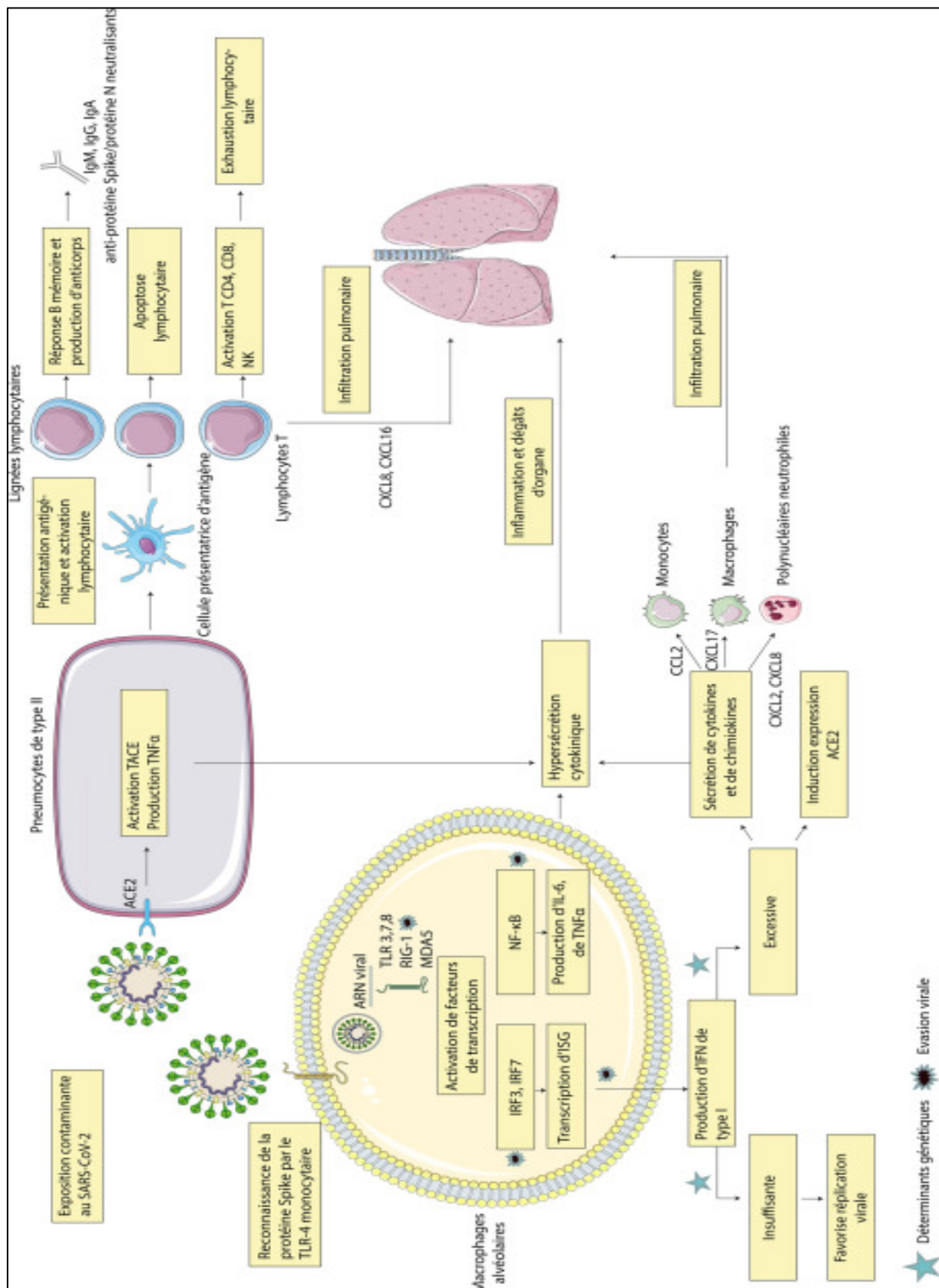


Figure 9. Schématisation des mécanismes de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2. [F5].

2. Réponse antivirale secondaire amplifiée :

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une **amplification de la réponse inflammatoire : c'est l'orage cytokinique**, responsable d'une **aggravation clinique** chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes.

Cette aggravation conduit dans certains cas, à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), d'un sepsis ou encore d'une défaillance multi-viscérale. [1, 2, 3].

a. L'hypersécrétion cytokinique :

Parmi les principaux phénomènes, on retrouve **l'hypersécrétion cytokinique**. En effet, des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, **IL6++**, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et **TNF α ++**).

Plusieurs chimiokines (responsable de l'activation et l'attraction des cellules immunitaires) sont également hyperproduites et expliquent **l'infiltration pulmonaire inflammatoire** observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK). [2, 3].

b. Réponse de l'interferon IFN face à l'infection :

La voie des interférons de type I est capitale, cependant cette signalisation peut être altérée selon deux types de réponses inadaptées :

- **Hypersécrétion d'IFN I** : participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2 sans contrôler l'infection (évasion immunitaire du virus), mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale.
- **Hyposécrétion d'IFN I** : favorisant la réplication virale elle-même, directement responsable de l'inflammation. Plusieurs études suggèrent que les formes sévères sont plus associées à une réponse IFN I insuffisante.

Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse IFN à l'infection, et sont à l'étude. [2, 3].

c. Lymphopénie :

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénies chez les patients présentant des formes sévères de la maladie, associée même à la survenue du décès.

Cette lymphopénie CD4 et CD8 serait le témoin d'un épuisement des ressources en lymphocytes circulants primaires, ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité. Ce qui favorise l'entretien de l'infection. [3, 4].

d. Réponse humorale :

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale.

Le domaine de liaison de la protéine Spike, ainsi que la protéine N virale ont été principalement étudiées. [3, 18, 19].

Dans une étude détaillée de neuf patients infectés, la séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100 % à 14 jours. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains [18]. De même, une étude plus

large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11^e et 12^e jours, respectivement [19].

La séroconversion anti-N semble plus tardive. Dans l'étude de Guo [20], 78 % des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi. [3, 20].

Dans plusieurs études [3], les patients développaient des anticorps neutralisants à 14 jours du début de l'infection. Pour certains, l'activité neutralisante des anticorps atteignait 80–100 % entre 14 et 21 jours après les premiers symptômes, et s'associait à la positivité des anticorps anti-Spike et anti-N. De plus, un traitement à base de sérum de patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique chez cinq patients avec forme sévère, suggérant le potentiel neutralisant des anticorps induits. [21].

D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection. [3].

3. Potentiel pro-thrombotique de la maladie :

De nombreuses données vont dans le sens d'une ***activation de la coagulation***.

En effet, la plupart des premières études chinoises, retrouvent une élévation du taux des D-dimères, plus fréquemment dans les formes sévères. [3, 22, 23, 24].

Cette élévation semble prédictive de la mortalité, notamment lorsqu'elle dépasse 1 milligramme par litre. [3, 22].

Aussi, les évènements thrombotiques veineux semblent fréquents. Une étude chinoise portant sur 81 patients [23], retrouvait un taux de 25 % de thrombose veineuse profonde aux membres inférieurs. Une étude monocentrique néerlandaise [24] incluant 199 patients (admis ou non en réanimation) retrouvait une incidence cumulée

particulièrement élevée des thromboses veineuses à 7 jours de 16 % et à 14 jours de 42 %.

L'étude de Helms et al [25], retrouvait, malgré l'utilisation d'une thromboprophylaxie, 64 évènements thrombotiques, dont 25 embolies pulmonaires, ainsi qu'un taux élevé d'anticoagulants circulants lupiques.

Ils ont pu comparer ces patients avec une cohorte historique de patients ayant un SDRA non-COVID. Les patients atteints de la COVID-19 avaient un odds ratio plus important pour les thromboses et les embolies pulmonaires. De nombreuses autres études vont dans ce sens, et insistent sur l'importance du nombre de thromboses veineuses profondes malgré l'anticoagulation préventive. [3, 22, 23, 24].

Plusieurs mécanismes sont proposés afin d'expliquer la coagulopathie de la Covid-19. [3, 24, 25] :

- **L'hypoxémie** : due à l'atteinte alvéolaire diffuse, active la voie de signalisation des « HIFs : hypoxia inducible transcription factors » qui activent la coagulation, suppriment la fibrinolyse et inhibent les anticoagulants circulants naturels (anti-thrombine III, protéines C et S).
- **L'inflammation** : engendrée par l'infection, fait intervenir des cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL1, IL6) qui favorisent la libération de l'inhibiteur du plasminogène (PAI-1) et l'inhibition des anticoagulants naturels.
- **L'agression endothéliale directe** due à l'infection et/ou l'activation du complément, favorise la coagulation. La fibrine, les globules rouges et les plaquettes s'agrègent, réalisant un thrombus fibrino-cruorique.

Ainsi, l'**hypercoagulabilité** dans la Covid-19 serait due à la combinaison d'un excès d'activation de la coagulation et d'un défaut de fibrinolyse. Ce qui favorise l'apparition de dépôts de fibrine qui associée au recrutement de cellules mononuclées seraient en cause du dommage alvéolaire diffus présent dans la maladie. [3, 24, 25].

VI. ATTEINTE D'ORGANES :

L'ACE2 étant le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré que sa forte expression conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui l'expriment plus fortement, soient à risque de formes graves. [2, 3].

Paradoxalement, si l'expression tissulaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule, sa forme soluble pourrait être un facteur protecteur de la COVID-19.

En effet, l'activité d'ACE2 circulante est faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'oestrogènes. Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID-19. [2, 3].

1. Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires :

Le SARS-CoV-2, principalement transmis via les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable.

La majorité (67-85 %) des patients infectés admis en unités de soins intensifs développe un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue sévère. [26].

L'analyse histologique des poumons infectés montraient des inclusions virales, des infiltrats interstitiels à prédominance lymphocytaire, des lésions d'œdème pulmonaire ainsi que des thromboses s'apparentant le plus souvent à une microangiopathie thrombotique. [3, 27].

2. Tropisme digestif :

L'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif et le virus est détecté plus longuement dans les selles que sur les écouvillons naso-pharyngés. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecter les entérocytes humains, responsables de signes cliniques divers tels que la diarrhée, les nausées, les vomissements et les douleurs abdominales. [3, 28].

Le SRAS-CoV-2 provoque également des lésions hépatiques, qui se manifestent par des taux sériques élevés d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase (ASAT/ALAT). Une légère élévation de la bilirubine sérique et de la γ -glutamyl transférase (GGT) a également été rapportée chez certains patients infectés par le COVID-19. [3, 28].

3. Tropisme neurologique :

Quelques particules virales de SARS-CoV-1 avaient été détectées dans l'encéphale de patients décédés, suggérant l'existence de récepteurs cellulaire autre que l'ACE2. [3, 29, 30]

Pour certains auteurs, le récepteur nicotinique à l'acétylcholine pourrait être impliqué dans la neuro-invasion, expliquant la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques, mais cette hypothèse reste à démontrée. [29]

L'équipe de Li et al. [30], propose que le tropisme neurologique éventuel du SARS-CoV-2 puisse être responsable de l'anosmie/agueusie, d'une agitation et confusion

importante, d'une atteinte neuromusculaire qui diminuerait l'efficacité de la toux, ainsi que d'une atteinte du centre respiratoire médullaire qui expliquerait l'absence de respiration spontanée observée chez plusieurs patients, et favoriserait les détresses respiratoires aiguës. [3, 29, 30].

4. Tropisme rénal :

Le récepteur ACE2 est présent dans tous les segments tubulaires et, dans une moindre mesure, dans le glomérule. Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 % des patients infectés) et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité. Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients). [31].

Les analyses histologiques montraient des lésions de *nécrose tubulaire aiguë*, des suffusions hémorragiques, quelques dépôts tubulaires d'hémosidérine. Les lésions glomérulaires étaient principalement des lésions de néphropathie pré-existante. Il existait, cependant, des lésions de hyalinose segmentaire et focale avec des aspects de pseudo-croissants et des thrombi intra-glomérulaires. [3, 32].

5. Tropisme cardiaque :

Plusieurs cas de myocardites ont été rapportés comme cela avait été le cas lors de l'épidémie de MERS-CoV [33]. Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des patients COVID-19 et l'atteinte myocardique, définie par une élévation de la troponinémie supérieure à 0,028 ng/mL, concernerait environ 17 % des patients hospitalisés.

L'atteinte cardiaque serait également responsable d'arythmies et de syndromes coronariens aigus [34].

6. Tropisme endothélial :

Une étude histologique [35] portant sur trois patients retrouvait des lésions d'endothélite dans plusieurs organes (poumon, cœur, rein, foie, intestin grêle) avec la présence d'inclusions virales dans les cellules endothéliales. La Covid-19 serait responsable d'une inflammation vasculaire systémique provoquant les atteintes vasculaires, myocardiques, cérébrales, pulmonaires, rénales ou encore digestive. [3, 35].

Les auteurs suggèrent que les groupes ayant en commun une fonction endothéliale réduite pour des maladies sous-jacentes comme l'hypertension artérielle, le diabète ou les maladies cardio-vasculaires risquent de développer des atteintes graves multiviscérales. [3, 35].

7. Dérégulation glycémique :

L'hyperglycémie était un facteur indépendant prédictif de morbi-mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-1, qu'ils aient un diabète préexistant ou non.

Certains auteurs [36] avaient émis l'hypothèse que le SARS-CoV-1 puisse provoquer un diabète aigu. En plus des mécanismes hyperglycémisants liés aux hormones de stress libérées au cours de l'infection, celle-ci était justifiée par la présence d'ACE2 dans les îlots pancréatiques et la démonstration de la présence du virus dans le pancréas en immunohistochimie et en hybridation in situ. Toutefois, il n'avait jamais été montré d'inclusion virale pancréatique en anatomopathologie. [3,36].

8. Tropismes divers :

- ❖ **Cutanée** : les manifestations cutanées décrites dans la COVID-19 sont inflammatoires (érythèmes, vésicules, urticaire) mais aussi vasculaires (macules violacées, livedo, purpura, engelures, angiome). Elles pourraient être secondaires à la réponse inflammatoire dérégulée comme à l'état d'hypercoagulabilité. La présence de virus dans les lésions cutanées n'a toutefois pas été démontrée. [3, 37].
- ❖ **Ophtalmologique** : la présence de SARS-CoV-2 a été détectée dans des prélèvements de larmes. Les manifestations oculaires étaient essentiellement de type inflammatoires (conjonctivites, kératites) mais des atteintes oculaires vasculaires semblent possibles. [3, 38].

La Covid-19 est donc une maladie complexe, qui fait intervenir des phases : virale, inflammatoire et thrombotique. La meilleure compréhension de chacune d'elles est fondamentale, puisqu'elle permettra de mieux les distinguer en pratique clinique et de choisir la thérapeutique la plus adaptée à la situation. Pour autant, connaître les mécanismes physiopathologiques ne se substitue pas à la réalisation d'essais cliniques, qui restent indispensables pour assurer aux patients une prise en charge optimale.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériels d'étude :

1. Cadre d'étude :

Notre étude s'est déroulée au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès.

Il s'agit du centre de référence de prise en charge des malades graves atteints du Covid 19 au niveau de la région.

Les patients hospitalisés proviennent de la région de Fès-Meknès ainsi que d'autres villes telles que Errachidia, Khenifra et Midelt.

2. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur trois mois, allant du premier aout 2020 au trente-et-un octobre 2020, concernant les patients décédés du Covid 19 au sein de notre formation. Il est important de noter que l'ensemble des patients hospitalisés au CHU sont des cas initialement graves et que l'échantillon de notre étude porte uniquement sur ces derniers (et non sur les autres formes cliniques plus ou moins bénignes).

II. Méthodologie de travail :

1. Collecte de données :

Pour la réalisation et la réussite de ce travail nous avons exclusivement utilisé le Logiciel Hosix du CHU Hassan II de Fès, regroupant l'ensemble des données d'hospitalisation de chaque patient, ainsi que l'historique des anciennes hospitalisations, consultations et examens complémentaires au sein de l'hôpital. Cela nous a permis de compléter l'anamnèse de chaque cas et de parfaire l'analyse et l'exploitation des dossiers.

2. Critères d'exclusion :

Etaient exclus de l'étude, les dossiers totalement incomplets, notamment sans historique, sans observation médicale, sans imagerie thoracique, sans biologie et enfin sans PCR Covid (attestant de la positivité de la maladie). Les dossiers ne présentant pas au moins une de ces données ont été exclus afin de ne pas biaiser la véracité des résultats.

Cependant, nous avons tenu à élargir les critères d'inclusion afin de collecter un maximum de données et établir une étude solide et sérieuse.

3. Méthode de travail :

Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation remplie de manière rétrospective (Annexe 1). Cette dernière a été inspirée de la fiche d'investigation des décès du Covid 19 délivrée par le ministère de la santé. (Annexe 2).

Elle nous a permis de relever les données suivantes :

- ❖ Données Générales (identité, provenance, couverture sociale, etc)
- ❖ Informations épidémiologiques et histoire de la maladie
- ❖ Prise en charge thérapeutique (date de début de traitement, molécules administrées, effets indésirables)
- ❖ Evolution de l'état clinique, biologique et radiologique
- ❖ Complications ayant conduit au décès
- ❖ Causes présumées du décès

4. Saisie des données et analyse statistique :

La saisie des données a été faite en ligne sur la plateforme « Google Forms ». Il s'agit d'un éditeur de formulaire adapté aux besoins d'une enquête épidémiologique.

Le formulaire crée est automatiquement enregistré et hébergé sur notre adresse mail Google.

De cette manière l'exploitation peut se faire de n'importe quel ordinateur fixe ou portable ayant une connexion internet, mais aussi de n'importe quel Smartphone, facilitant ainsi la collecte des données.

Une fois l'exploitation de données finie et l'enquête envoyée, l'outil en ligne de « Google Forms » analyse les données obtenues sous forme de graphiques clairs, et convertit automatiquement les données dans un tableur Excel.

5. Limites et contraintes :

Certains dossiers sont incomplets et les paramètres ci-dessous n'ont pu être étudiés, tels que :

- Profession, adresse
- Date de première consultation
- Notion de contact avec un patient atteint du Covid 19
- Date de contact avec un patient atteint du Covid 19
- Classification du cas : contact – autochtone – importé
- Traitement pris avant diagnostic hospitaliser
- L'évolution radiologique

III. Objectifs de l'étude :

Le Maroc et le monde connaissent actuellement une crise sanitaire sans précédent et ce depuis plusieurs mois. Fès étant la deuxième ville la plus peuplée du Maroc, avec une démographie supérieure à 1 million d'habitants, a enregistré durant plusieurs mois d'importants pics de contaminations et de décès.

Les plus inquiétants ayant eu lieu entre le mois de juillet et octobre 2020 – période communément appelée « **la deuxième vague** ».

Durant cette dernière, le CHU Hassan II de Fès a été pleinement mobilisé dans la lutte contre cette pandémie et a encadré la prise en charge des patients les plus graves.

Pourtant, après six mois de pandémie, aucune étude épidémiologique sur la Covid 19 n'avait encore été faite au sein de notre formation, c'est alors, comme une évidence, que nous avons décidé d'établir un travail sur les cas de patients décédés de la Covid 19 durant cette période.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les particularités épidémiocliniques et thérapeutiques de 130 cas de décès du Covid 19, au sein du CHU Hassan II de Fès.

Cela permettrait au corps médical régional et national d'enrichir ses connaissances concernant cette maladie, en se basant sur des données concrètes et réelles. Mais aussi, d'ajuster nos protocoles de prise en charge, de proposer de nouvelles recommandations et d'encourager la poursuite de ce type d'étude en proposant une base solide qu'est la nôtre.

Les objectifs spécifiques de notre étude consistent à relever les principales données statistiques cliniques des patients décédés du Covid19 durant ces trois mois et ainsi :

- Décrire leurs principaux tableaux cliniques d'admission ainsi que l'évolution clinique
- Exposer leurs données biologiques et radiologiques
- Retracer leurs différentes modalités thérapeutiques
- Etablir une comparaison avec les différentes études nationales et internationales

Au terme de notre étude, nous espérons apporter le maximum d'informations pouvant aider à l'éclaircissement de cette maladie, faire du CHU Hassan II un centre de prise en charge de référence et encourager, inciter le corps universitaire à l'approfondissement des recherches concernant cette maladie.

RESULTATS

I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

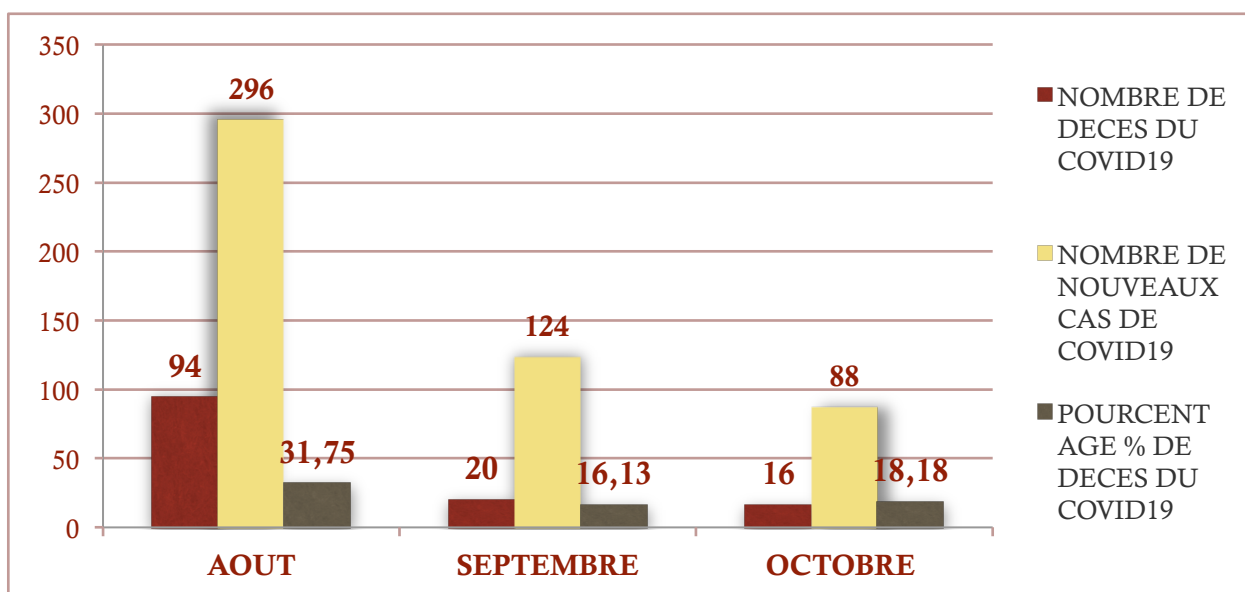
1. Fréquence des décès liés au Covid-19 :

Durant les trois mois de notre étude, nous avons objectivé **130 cas de décès** du Covid-19 sur **508** patients hospitalisés (hors services de réanimation).

Soit un **taux de létalité de 25.6%**.

Nous avons réparti comme suite les cas de décès (D) sur les nouveaux cas hospitalisés (H) durant ces trois mois :

- **94 D / 296 H** lors du mois d'Aout 2020, soit 31.75% de décès.
- **20 D / 124 H** lors du mois de Septembre 2020, soit de 16.13%.
- **16 D / 88 H** lors du mois d'Octobre 2020, soit une proportion de 18.18%.



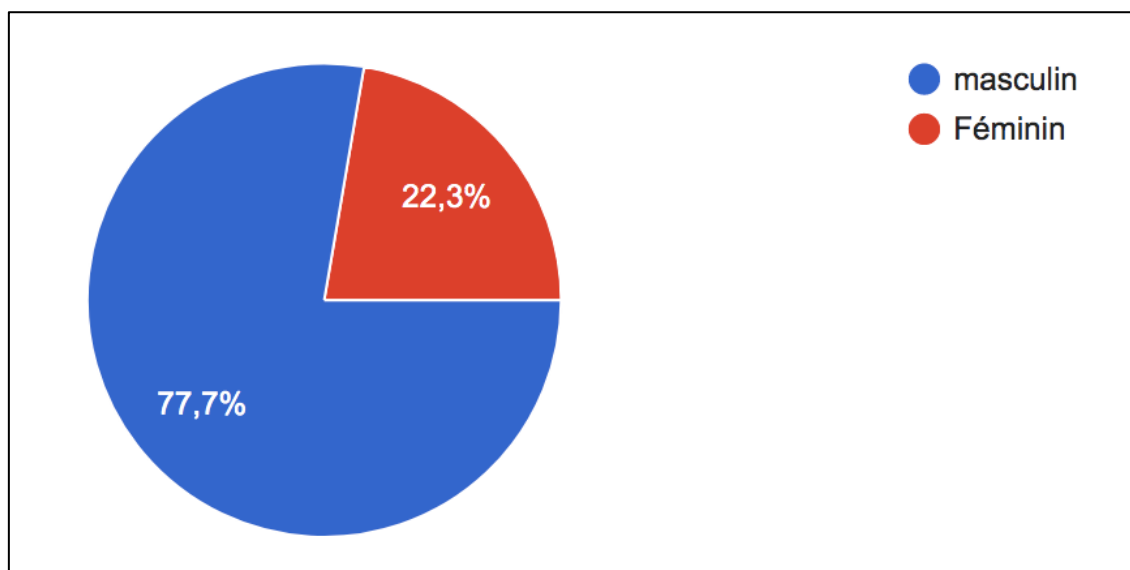
Graphique 1. Histogramme montrant l'incidence hospitalière des cas de Covid-19, des décès ainsi que le taux de létalité durant les mois d'aout, septembre et octobre 2020.

2. Répartition selon le sexe et l'âge :

a. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, les patients se répartissent en 101 hommes et 29 femmes, soit **77.7% d'hommes et 22.3% de femmes.**

Avec un **Ratio Homme/Femme de 3.48**, on remarque donc une nette **prédominance masculine** des cas de Covid 19 durant cette période.



Graphique 2. Secteur représentant la répartition selon le sexe des décès du Covid-19.

b. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients est de **69.5 ans** tout sexe confondu avec des âges extrêmes allant de 16 ans à 97 ans.

- Concernant les femmes : l'âge moyen est de **73 ans**, avec une étendue de 38 à 97 ans.
- Concernant les hommes : l'âge moyen est de **68.5 ans**, avec une étendue de 16 à 87 ans.

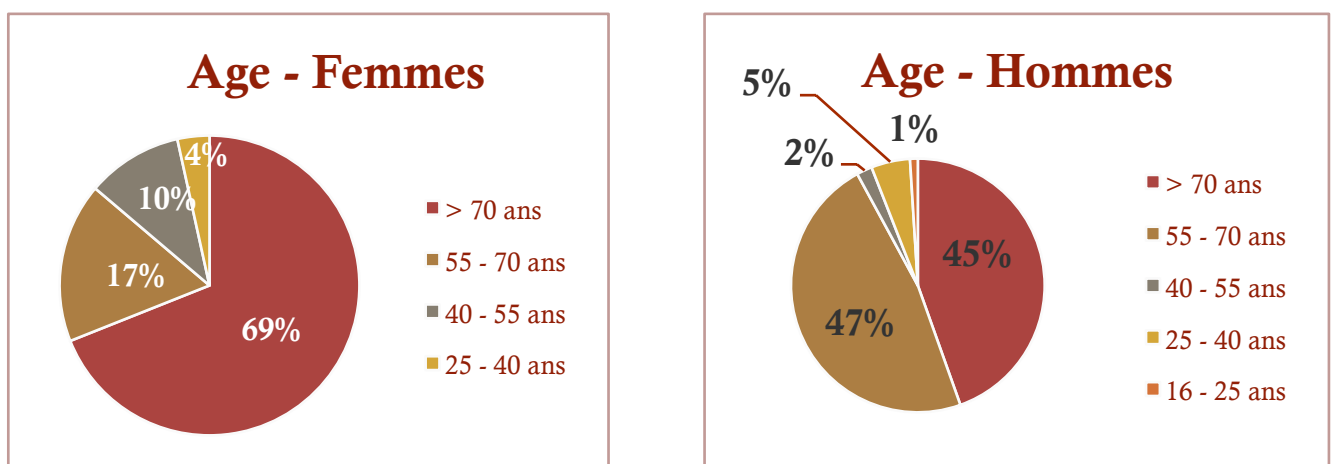
Ainsi, chez les femmes :

- **69%** des patientes décédées du Covid19 ont **plus de 70 ans**,
- 27% avaient entre 40 et 70 ans et
- **Seulement 4%** ont un âge < 40 ans.

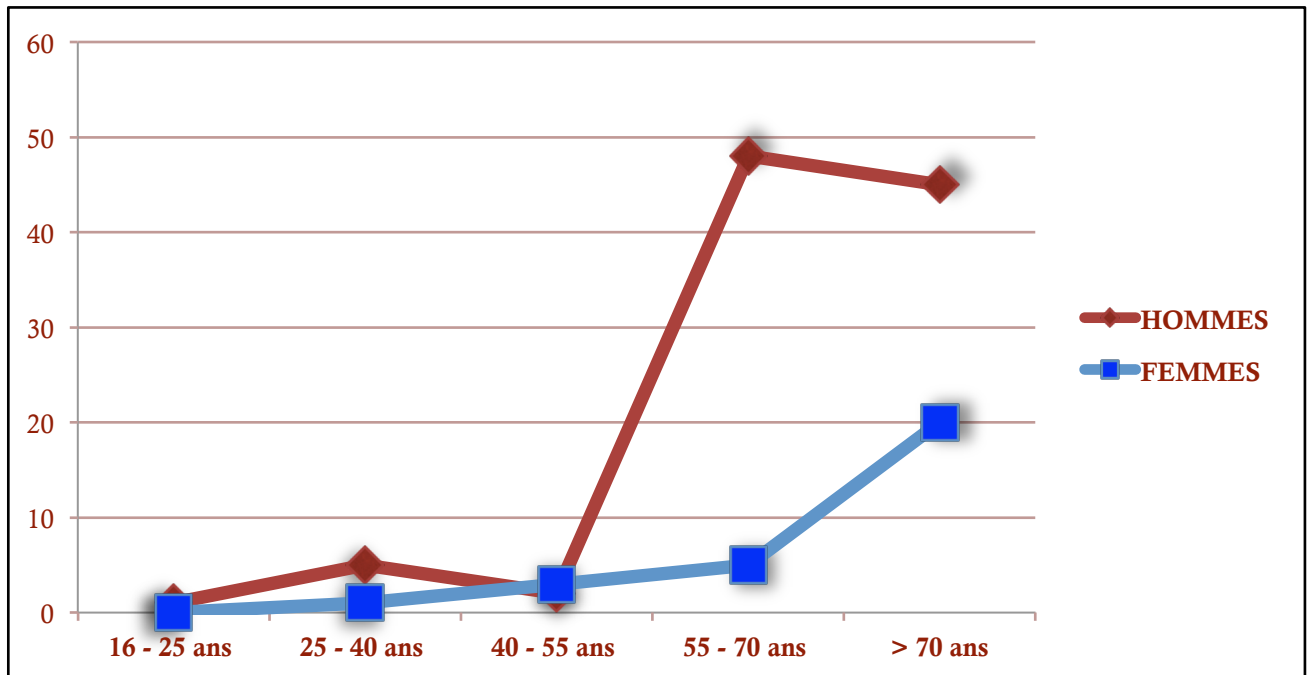
Chez les hommes, les décès se répartissent en 2 principales tranches d'âge :

- **45%** ont **plus de 70 ans**,
- **47%** entre **55 et 70 ans**,
- 8% < 40 ans.

On remarque globalement que la survenue du décès augmente avec l'âge chez les 2 sexes, de manière plus importante à partir de **70 ans chez la femme** et à partir de **55 ans chez l'homme**. *L'homme est ainsi touché à des âges plus bas que la femme.*



Graphique 3. Secteurs représentant la répartition selon l'âge et le sexe des décès du Covid19.



Graphique 4. Courbe comparant la survenue de décès en fonction de l'âge chez l'homme et la femme

3. Répartition géographique :

D'après les données recueillies sur le logiciel du CHU Hassan II « Hosix », nous avons pu observer que :

- 88.2% des patients décédés durant cette période provenaient de la ville de Fès.
- 11.8% provenaient des villes de la région de Fès : Taounate, Taza, Sefrou, Meknès, Ifrane.

4. Origine des malades :

Selon l'expérience faite au Triage des urgences du CHU, ainsi que quelques informations retrouvées sur les dossiers Hosix des patients, nous pouvons conclure que :

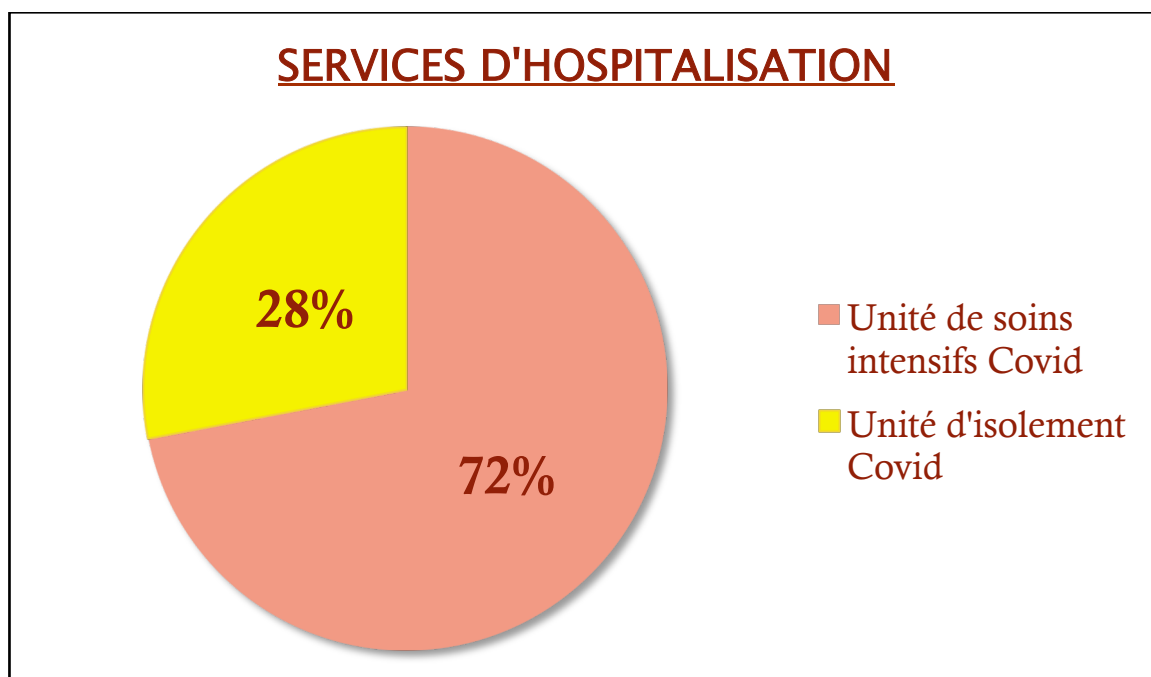
- 63% des patients décédés étaient référés par transport médicalisé des hôpitaux provinciaux de la région de Fès, dans un état grave nécessitant une prise en charge en établissement de niveau 3.
- 37% étaient référés par des cliniques privées après avoir réalisé une TDM thoracique objectivant une atteinte sévère.

5. Hospitalisation en service Covid :

a. Répartition selon le service d'hospitalisation d'admission :

Les patients décédés du Covid19 de notre série ont été hospitalisés à leur admission au CHU Hassan II au niveau des services suivant :

- 72% en Unité de Soins Intensifs dédiée au Covid19 (service B0).
- 28% en Unité d'isolement Covid (Bâtiments hospitaliers C, D, E et F)



Graphique 5 . Secteur représentant la répartition des décès du Covid19 au niveau des services d'hospitalisations d'admission.

b. Répartition du lieu de décès des patients :

La moitié des patients hospitalisés en unité d'isolement Covid a été par la suite transférée en unité de soins intensifs lorsque l'état clinique s'aggravait. L'autre moitié est décédée en service d'isolement, suggérant une aggravation brutale de l'état de santé des patients.

Ainsi, la répartition des lieux de décès change par rapport à celle de l'hospitalisation, avec :

- **86%** de décès au niveau de l'**Unité de Soins Intensifs Covid**
- **14%** de décès au niveau des **Unités d'isolement Covid**

c. Durée d'hospitalisation :

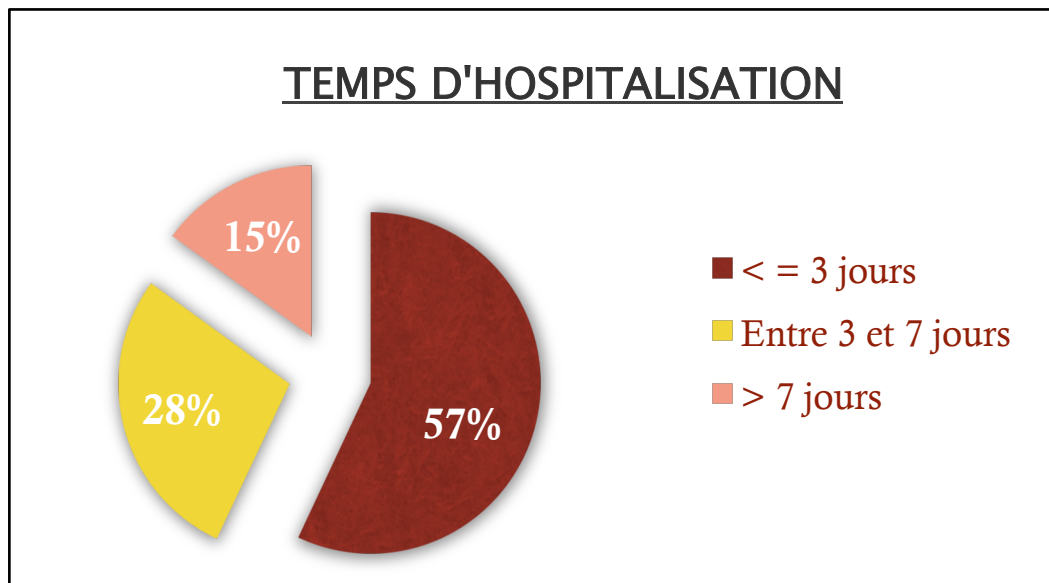
La durée d'hospitalisation des patients de notre série a été en **moyenne de 4.45 jours**.

Avec un minimum de 1 jour (24h) et un maximum de 29 jours.

Les temps d'hospitalisation de notre série se présentent ainsi :

- **57%** ont séjourné moins 3 jours.
- **28%** entre 3 et 7 jours
- **15%** plus 7 jours.

On remarque alors que la majorité, **soit 85%, a séjourné moins d'une semaine, avec 57% moins de 4 jours !** Ce qui témoigne de l'agressivité de l'atteinte et de la rapidité d'évolution de la maladie.



Graphique 6. Répartition des temps d'hospitalisation des décès du Covid19 au niveau du CHU Hassan II (réanimations non comprises).

II. ANAMNESE CLINIQUE :

1. Couverture médicale :

Dans notre série, la majorité des patients décédés bénéficiait du RAMED soit 72%, 9% étaient mutualistes d'autres compagnies d'assurance médicale (CNOPS, CNSS), 19% étaient non mutualistes.

2. Antécédents médicaux et comorbidités :

Dans notre étude, nous avons constaté que la majorité des patients, soit 90.2%, présentait au moins 1 comorbidité, contre 9.8% sans aucun antécédent pathologique notable.

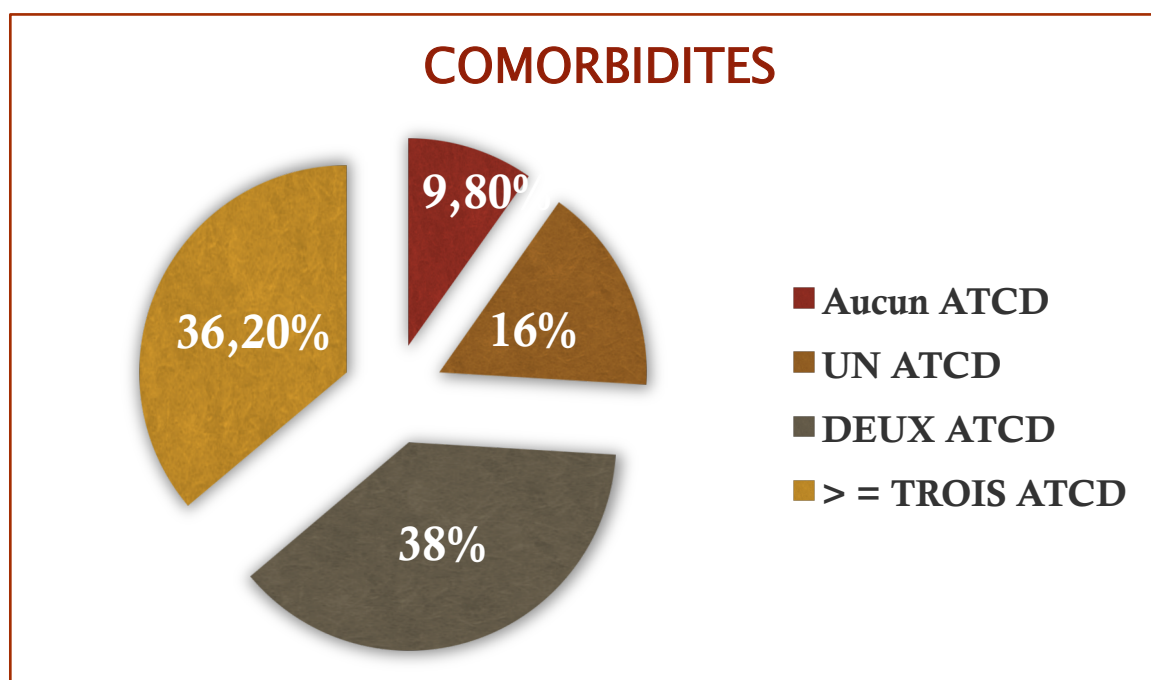
Les principales comorbidités relevées étaient :

1. ***Le Diabète*** ++, chez **55%** des cas de décès
2. ***L'HTA*** ++, chez **44%** des cas
3. ***Cardiopathie*** ++ chez **34%** des cas
4. ***Cancer*** chez **12%** des cas (hématologique, sein, poumon, prostate, vessie, colon)
5. ***Maladies respiratoires*** chez **12%** des cas (pneumonies, pneumothorax, dilatation des bronches, asthme)
6. ***Tabagisme*** chez **12%** des cas
7. ***Insuffisance rénale chronique*** chez **10%** des cas (au stade d'hémodialyse ++)
8. ***AVCI*** accident vasculaire cérébrale ischémique chez **5%** des cas
9. Autres pathologies chez **4%** des cas (maladie de Crohn, hydrocéphalie chronique, Anémie, rhumatismes)

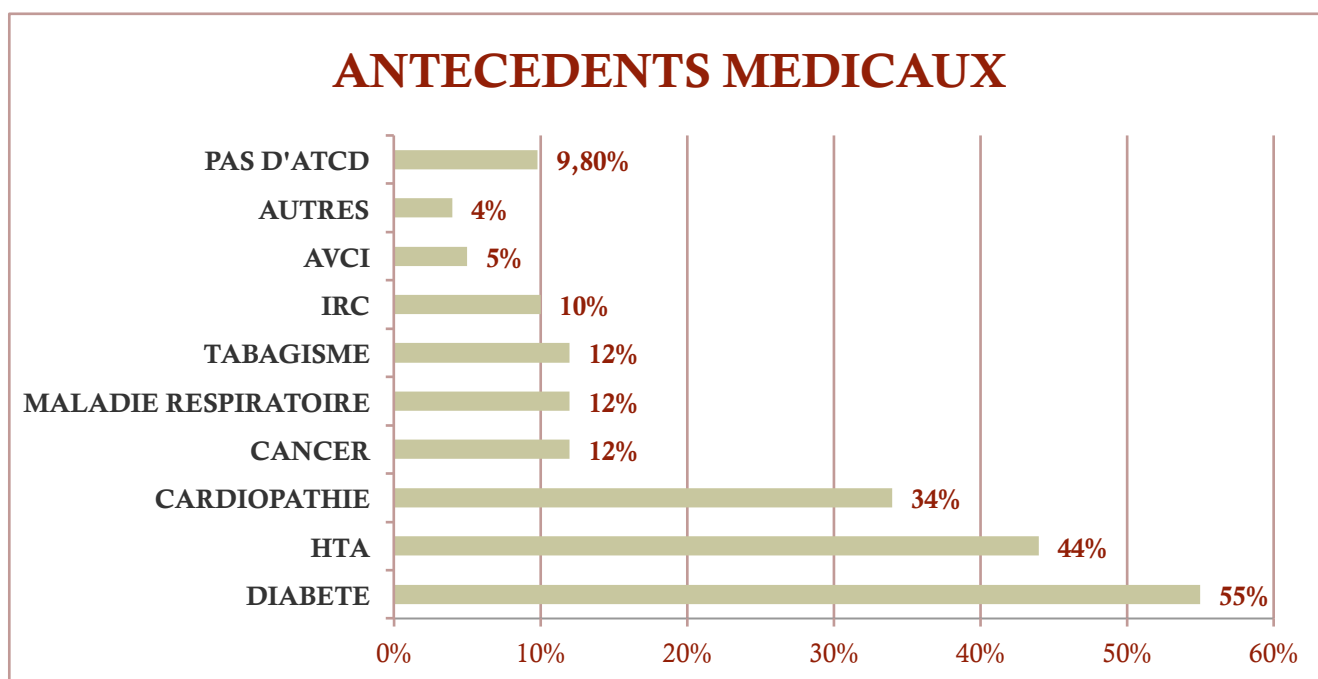
Nous avons pu observer que :

- **74.2%** des cas de notre série présentaient **DEUX comorbidités ou plus**,
- **16%** présentaient **UNE seule comorbidité** et
- **9.8%** aucune comorbidité.

Ce qui nous permet de conclure que le pronostic est également dépendant du nombre de comorbidités du patient et que le **diabète** à lui seul est une comorbidité importante ++.



Graphique 7. Répartition des antécédents des patients décédés du Covid19 dans notre série.



Graphique 8. Répartition du nombre de comorbidités dans notre série.

3. Histoire de la maladie :

a. Date de 1^{ère} consultation :

Concernant la date de première consultation du malade dans un service de santé :

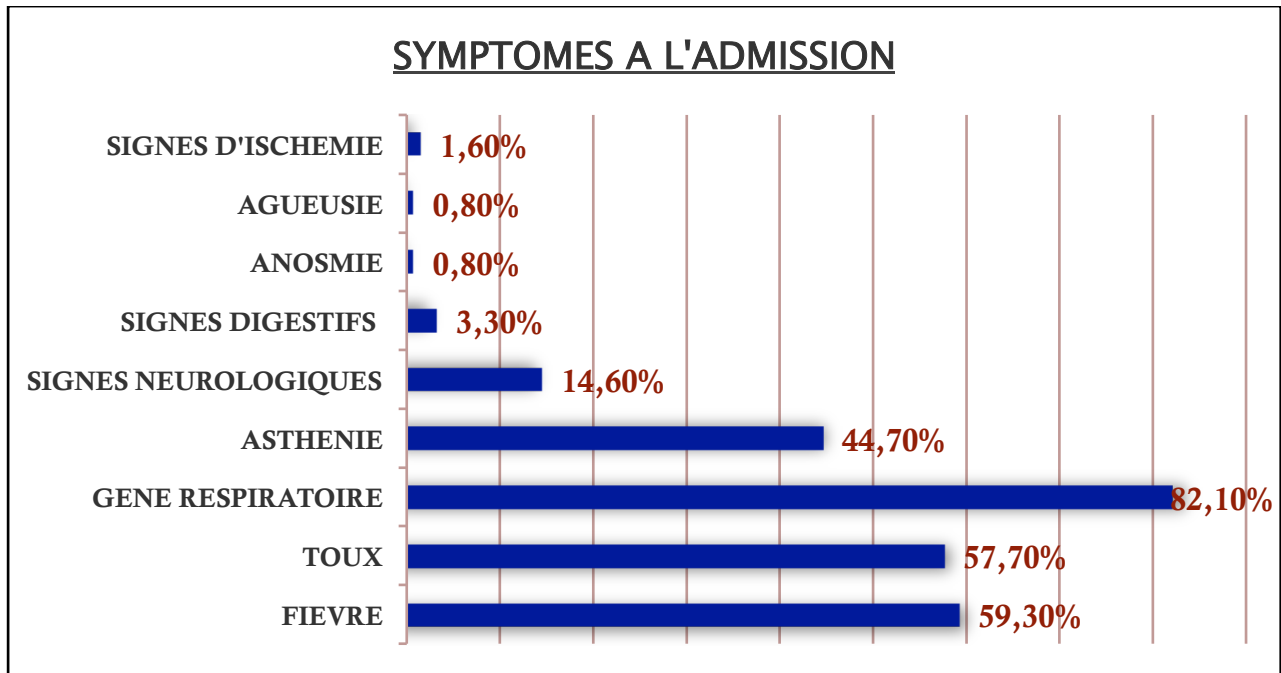
- 83% ont consulté dès l'apparition des symptômes
- 13% ont attendu entre 2 et 4 jours avant de consulter
- 4% ont attendu plus de 4 jours avant de consulter un médecin.

De ce fait, la plupart des patients ont rapidement consulté, témoignant de la panique causée par cette maladie dans la population.

b. Symptômes à l'admission :

Les principaux symptômes retrouvés à l'admission sont par ordre de fréquence :

- ***La Gêne respiratoire ++*** (oppression thoracique, dyspnée, détresse respiratoire)
- ***La Fièvre ++*** (chiffrée, fébrile au toucher, notion de fièvre)
- ***La Toux ++*** (essentiellement sèche, sans expectorations)
- ***L'Asthénie +*** (fatigue intense, altération état général)
- Signes neurologiques (trouble de conscience ++, céphalées)
- Signes digestifs (diarrhée ++, vomissements ++)
- Signes d'ischémie (plus rares, vus chez 2 patients : ischémie des membres inférieurs)
- Rarement Anosmie ou Agueusie (retrouvées chez Un seul patient dans notre série)



Graphique 9. Répartition des symptômes retrouvés à l'admission des patients décédés du Covid19 dans notre série, selon le taux de fréquence.

Ainsi nous observons essentiellement une *symptomatologie respiratoire*, avec la *gêne respiratoire* qui est quasi-omniprésente chez les patients de notre série, ainsi que la *toux* retrouvée chez environ 1 patient sur 2, attestant d'une atteinte effective et active des poumons. La *fièvre* est également fréquemment retrouvée.

Par ailleurs, nous décrivons chez 15% des cas, des *signes neurologiques isolés*, essentiellement les *troubles de conscience*, pouvant être en rapport avec la survenue d'un Accident vasculaire cérébral ou encore d'une décompensation acido-cétosique d'un diabète suite à l'infection par le SARS-Cov2.

Les *signes digestifs* sont plus rarement retrouvés, souvent accompagnant une symptomatologie respiratoire.

Les *signes d'ischémie* ont été retrouvés chez 2 patients admis dans un tableau d'ischémie aigue des membres inférieurs.

L'agueusie et *l'anosmie* n'ont été retrouvées que chez un patient. Mais compte tenu de leur fréquence d'apparition dans la population générale, nous pouvons poser l'hypothèse qu'elles pourraient être en rapport avec une souche moins grave, n'entraînant pas de décès.

4. Classification de l'état clinique à l'admission :

Les patients ont été classés à leur admission selon un score de Gravité Clinique établi par la commission scientifique chargée du Covid19 du CHU Hassan II de Fès :

SIGNES DE GRAVITE	POINTS
Age > 60 ans	1
Présence de 1 ou plusieurs Comorbidités	1
Saturation en Oxygène entre 90% et 93%	1
Saturation en Oxygène < 90%	2
Fréquence respiratoire > 20 cpm	1
TOTAL	6

Tableau 1. Score de Gravité Clinique des patients atteints de Covid19 utilisé au CHU Hassan II de Fès.

- **Cas Intermédiaire** (pneumonie légère) : **score < 2** : retrouvé chez 1 seul patient.
- **Cas Grave** : **score entre 2 et 4** : retrouvé chez **66.4%** des patients, il s'agit de l'état clinique le plus fréquent.
- **Cas Critique** : **score > 4** : retrouvé chez **32.8%** des patients.

Ainsi 99.2% des patients décédés ont été admis dans un état grave ou critique, témoignant de la virulence et la gravité de l'atteinte et ce, dès le début de la maladie.

III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1. Biologie spécifique

➤ PCR Covid19 :

Concernant le test Covid par PCR attestant de la positivité de l'infection par le Sars-Cov2, nous avons retrouvés que :

- **91%** des tests ont été faits au cours de l'hospitalisation du malade au CHU
- **9%** ont été faits dans un hôpital provincial avant le transfert du malade

Expliquant le fait que 91% des admissions ont été faites à partir des données cliniques et radiologiques en faveur de l'infection par le Sars-Cov2, les tests PCR n'étant pas disponibles au niveau des laboratoires de la région, durant cette période.

Aujourd'hui les tests sont plus accessibles, disponibles en PCR ou en test antigénique rapide.

Par ailleurs, parmi les tests faits durant l'hospitalisation des malades :

- **96% étaient positifs,**
- **4% étaient négatifs** (*pouvant être dus à une mauvaise manipulation du prélèvement*),

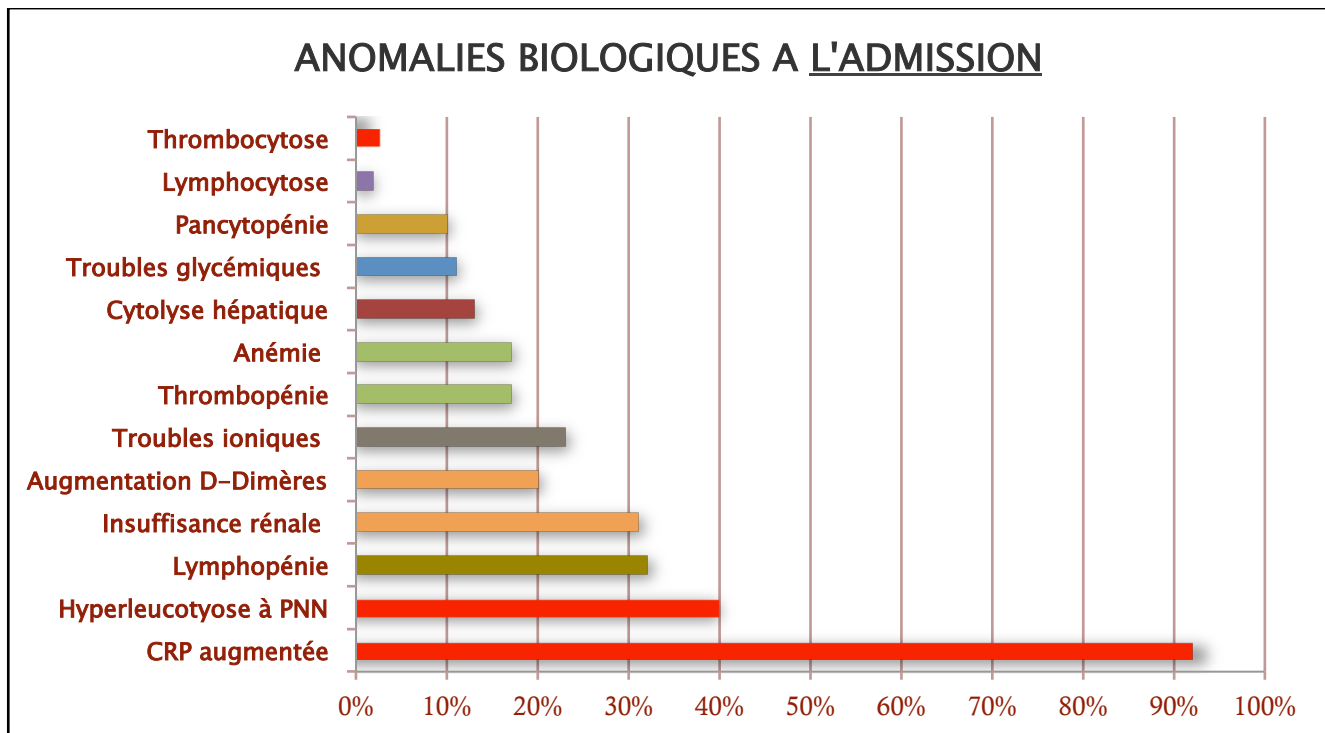
2. Biologie non spécifique :

Dans notre série, 84.3 % des patients ont bénéficié d'un bilan biologique complet incluant : hémogramme, CRP, fonction rénale, fonction hépatique, ionogramme sanguin.

Parmi ceux-là, une immense majorité soit **99% des patients avait une biologie anormale**. Etant donné ces résultats, une perturbation du bilan biologique peut être considérée comme un signe de gravité.

Ainsi, les principales anomalies retrouvées à l'admission étaient :

- ***CRP augmentée +++*** : retrouvée chez **92%** des cas !!
- ***Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ++*** : retrouvée chez **40%** des décès
- ***Lymphopénie ++*** : retrouvée chez **32%** des décès
- ***Insuffisance rénale ++*** : retrouvée chez **31%** des cas (fonctionnelle ou organique)
- ***Troubles ioniques +*** : retrouvés chez **23%** des cas (hyponatrémie, hypo/hyperkaliémie)
- Augmentation des D-Dimères : retrouvée chez 20% des cas
- Thrombopénie : retrouvée chez 17% des cas
- Anémie : retrouvée chez 17% des cas
- Cytolyse hépatique : retrouvée chez 13% des cas
- Troubles glycémiques : retrouvés chez 11% des cas : hyperglycémie chez 7% des cas, hypoglycémie chez 3.5%.
- Pancytopénie : retrouvée chez 10% des cas
- Hyperlymphocytose : retrouvée chez 2 patients seulement, soit 1.8% des cas
- Thrombocytose : chez 3 patients, soit 2.75% des cas.



Graphique 10. Répartition des principales anomalies biologiques retrouvées chez les décès du Covid19 présentant une biologie anormale.

L'augmentation de la CRP est quasi-omniprésente ainsi que l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, témoignant de l'important syndrome inflammatoire biologique qu'enclenche la covid19.

Nous remarquons également que la Covid19 décompense systématiquement les maladies chroniques telles que : l'insuffisance rénale chronique, hémopathies et le diabète, étant donné la nette perturbation de la fonction rénale, du ionogramme chez les insuffisants rénaux et l'hyperglycémie chez les diabétiques.

Dans le cadre de l'infection virale, la lymphopénie est retrouvée assez souvent aussi, dans 32% des cas.

→ On peut alors déterminer **3 marqueurs de gravité biologique** du Covid19 lors de l'admission, que sont : ***l'augmentation de la CRP, des PNN et la lymphopénie.***

3. Radiologie :

➤ TDM thoracique :

Il s'agit du principal examen complémentaire évoquant le diagnostic de Covid19, de part son accessibilité importante dans le secteur privé, la rapidité de réponse, mais également de part sa forte significativité dans la recherche d'une atteinte pulmonaire.

Dans notre série :

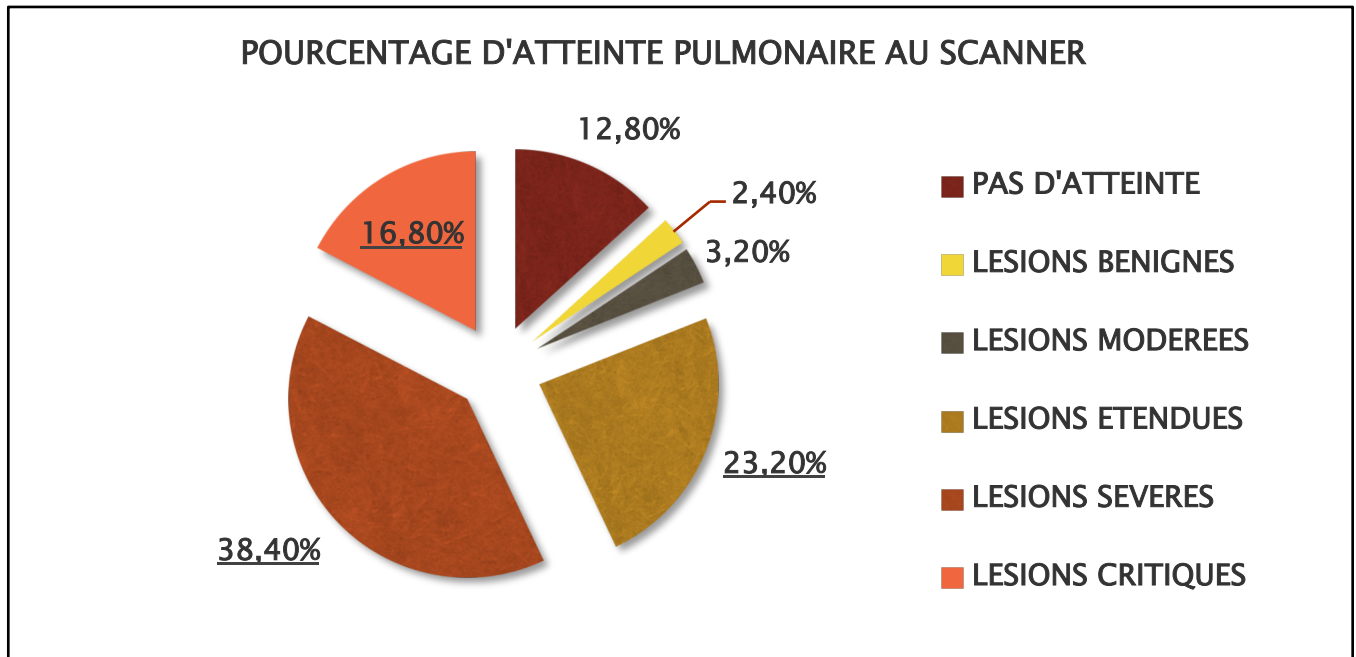
- **85.3%** des patients ont bénéficié d'une TDM thoracique contre
- **14.7%** n'ayant fait aucun examen radiologique.

Les lésions retrouvées chez les patients ayant réalisé une TDM thoracique selon le pourcentage d'atteinte du parenchyme pulmonaire, étaient :

- **Lésions bénignes** : atteinte < 10% du parenchyme pulmonaire, retrouvées chez 2.4%.
- **Lésions modérées** : entre 10 et 25% d'atteinte, retrouvées chez 6.4% des patients.
- **Lésions étendues** : entre 25 et 50% d'atteinte, retrouvées chez 23.2% des patients.
- **Lésions sévères** : entre 50 et 75% d'atteinte, retrouvées chez 38.4% des patients.
- **Lésions critiques** : atteinte > 75%, retrouvées chez 16.8% des patients

Ainsi, nous observons que la plupart des décès avaient plus 25% de parenchyme pulmonaire atteint, soit **78.4%**, et plus de la moitié soit **55.2%** avaient plus de 50% d'atteinte.

Ce qui montre le lien étroit entre le pourcentage de lésions et le pronostic de la maladie.



Graphique 11. Secteur représentant le pourcentage d'atteinte pulmonaire vu au Scanner chez les patients décédés du Covid19.

➤ **Radiographie thoracique :**

Concernant la radiographie standard thoracique, 18.3% des patients ont présenté une radiographie à l'admission. Elles étaient toutes pathologiques avec comme principales lésions :

- Syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral prédominant aux bases chez 7.2% des cas
- Syndrome de condensation pulmonaire chez 5.9% des cas
- Epanchement pleural chez 5.2% des cas

IV. TRAITEMENT :

1. Délai entre le début des symptômes et le début du traitement hospitalier :

Nous avons pu observer que la majorité (85.4%) des cas ont débuté leur traitement hospitalier dans les **sept jours** suivant l'apparition des symptômes.

Contre 14.6% l'ayant débuté entre le 8^{ème} et le 14^{ème} jour.

A noter qu'aucun patient n'a dépassé un délai de 14 jours entre le début des symptômes et le début du protocole thérapeutique.

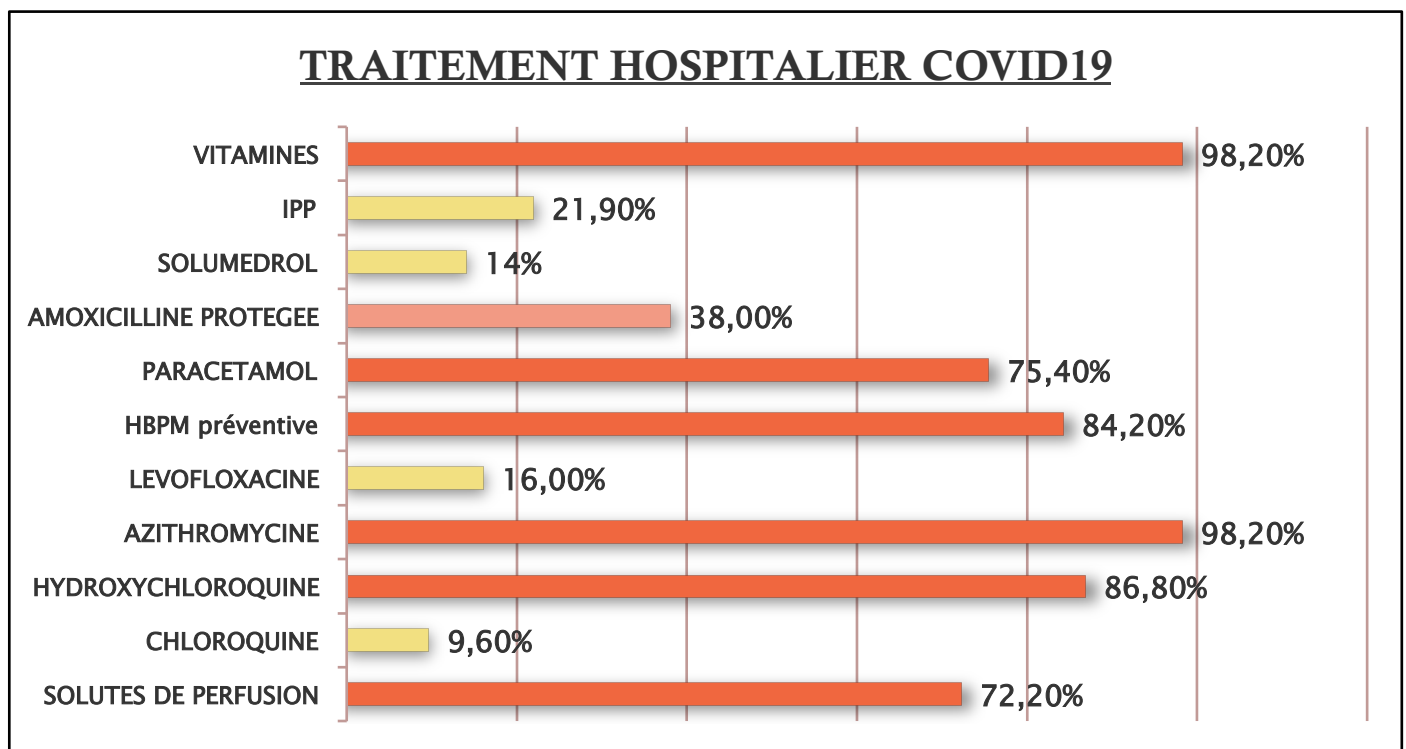
2. Traitement administré à l'hôpital :

Le protocole thérapeutique qui était administré chez les patients hospitalisés, se base sur les recommandations du Ministère de la Santé et comprend :

- *L'Oxygénothérapie* : délivrée à l'ensemble des patients
- *La Chloroquine* ou *Hydroxychloroquine* : administrés chez 96,2% des cas,
- *L'Azithromycine* ++ : administrée chez 98.2% des cas,
- *L'HPBM* dose préventive chez 84.2% des cas,
- *Le Paracétamol* chez 75.4% des cas,
- *Les Vitamines* : chez 98.2% des cas,
- *L'amoxicilline protégée* : chez 38% des cas (présence d'une surinfection bactérienne)
- *La lévofloxacin*e : chez 16% des cas (présence d'une surinfection bactérienne)
- *IPP Oméprazole* chez 21.9% des cas.
- *L'Insuline* en fonction du Dextro chez les diabétiques

- *Bolus de méthylprédnisolone* chez 14% des cas.
- *Solutés de perfusion (glucosé) ou de réhydratation* : chez 72.2% des cas

Ce traitement est administré en plus des médicaments habituels des patients dans le cadre de leurs maladies chroniques (anti-hypertenseurs, anti-ischémiques etc).



Graphique 12. Répartition des principales molécules du protocole thérapeutique anti-Covid19 dans notre étude.

6. Protocole thérapeutique ➤ Traitement curatif : ▪ Traitement de première intention :	
Chloroquine 500 mg X 2/j, pendant 10 jours Ou Sulfate d'hydroxychloroquine 200 X3/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 : Association Lopinavir/Ritonavir - 400mg X 2 par jour pendant 10 jours.	
▪ Antibiothérapie : Non systématique, indiquée si surinfection bactérienne.	
Amoxicilline + acide clavulanique, 3g par jour Ou Moxifloxacine 400mg/j en une seule Ou Levofloxacine 500 mg/j en une seule prise	
▪ Nébulisation : à utiliser si besoin, avec les précautions nécessaires en matière de prévention des infections liées aux soins.	
▪ Héparine à bas poids moléculaire, si alitement.	
Avant le démarrage du traitement, il est nécessaire de réaliser un bilan minimum qui comprend les examens suivants : NFS, CRP, Glycémie, urée, créatininémie, transaminases, ECG, Radiographie thoracique	

Figure 10. Protocole thérapeutique curatif recommandé par le Ministère de la Santé. [F8].

3. Tolérance du traitement :

Certains cas de notre série (18%) ont présenté une intolérance cardiaque à l'hydroxychloroquine à type d'anomalies électrocardiographiques (tachycardie, extrasystoles, allongement de l'intervalle QT).

Aucun autre effet indésirable clinique n'a été reporté, cependant nous avons pu constater des anomalies du bilan biologique chez 22% des patients.

En effet, la principale modification biologique s'est fait au niveau de la fonction hépatique, qui était normale à l'admission et s'est détériorée en quelques jours.

L'apparition d'une cytolysé hépatique pourrait être tant en rapport avec le traitement que par une atteinte directe par le Sars-CoV-2.

V. EVOLUTION :

1. Etat clinique :

Etant donné que notre thèse porte sur les patients décédés du Covid19, l'évolution a été malheureusement fatale pour chacun de nos cas. Cependant nous avons pu déterminer les types d'altérations cliniques qu'ont présentées les patients juste avant leur décès et ils se répartissent en trois catégories :

- **Etat clinique stationnaire – mort subite** : 22% de nos cas sont décédés subitement, sans transition, sans signes avant coureurs.
- **Altération de l'état respiratoire** : 67% ont vu leur état respiratoire se détériorer rapidement avec désaturation importante malgré l'oxygénothérapie à haute concentration ou encore la mise sous ventilation assistée.
- **Altération de l'état cardio-vasculaire ou neurologique** : retrouvée chez 11% des patients.

Mais nous remarquons globalement que l'évolution de l'état clinique chez les patients de notre série a principalement été marquée par l'altération Respiratoire ++, que l'on peut considérer comme signe de gravité.

2. Etat biologique :

L'évolution du bilan biologique n'a pu être correctement déterminé car 47.6% de nos cas n'ont pas bénéficié d'une biologie de contrôle après leur admission.

Ainsi, sur les 52.4% des patients présentant un bilan de contrôle :

- 81.3% d'entre eux présentaient une aggravation biologique marquée
- 18.7% avaient un bilan stationnaire, sans modifications.

Les principales aggravations biologiques relevées étaient :

- ✓ **Augmentation de la CRP dans 77% des bilans anormaux ++**
- ✓ **Altération de la fonction rénale (urée/créatinine) dans 59% des bilans**
- ✓ Augmentation des PNN dans 22.7% des bilans
- ✓ Lymphopénie retrouvée dans 22.7% des bilans
- ✓ Cytolyse hépatique (GOT/GPT) dans 19.7% des bilans
- ✓ Troubles électrolytiques (ionogramme perturbé) dans 15% des bilans
- ✓ Thrombopénie ou thrombocytose retrouvée dans 3% des bilans

Ainsi, on dénote que pour ceux qui ont bénéficié d'un bilan de contrôle, les principales perturbations biologiques étaient : l'augmentation de la **CRP ++** qui dépassait la barre des 150 mg/l, l'altération rapide de la **fonction rénale** qui était d'allure plus fonctionnelle que organique.

Ensuite nous retrouvons dans un tiers des bilans : l'augmentation des **Polynucléaires neutrophiles**, l'installation ou l'aggravation de la **lymphopénie** et dans 20% des cas l'installation d'une **cytolyse hépatique** sans dépasser 3 fois la normale.

Ainsi nous pouvons soutenir que la non amélioration du syndrome inflammatoire biologique ou encore que l'altération des fonctions rénale et hépatique, seraient des signes biologiques de gravité, annonciateurs d'un mauvais pronostic.

3. Etat radiologique :

Dans notre série de cas, les patients n'ont pas pu bénéficier d'une seconde imagerie de contrôle. L'instabilité clinique ainsi que l'infrastructure dédiée à l'imagerie des patients Covid ne permettaient pas en ce temps-là le déplacement des malades, ni la récurrence des bilans radiologiques.

4. Transfert inter-service :

Concernant les cas admis en service d'isolement Covid soit **28% des patients**, la moitié d'entre eux ont été transférés en Unité de Soins Intensifs.

Les principaux motifs de transfert étaient :

- **L'Altération de l'état respiratoire – désaturation ++** dans **75%** des cas
- **L'altération de l'état cardio-vasculaire** dans **14%** des cas
- **L'altération de l'état neurologique** (trouble de conscience) dans **11%**.

5. Traitement :

Sur le plan thérapeutique, le protocole est globalement resté le même, sauf pour certains patients qui ont bénéficié de mesures de réanimation en plus (remplissage, drogues vasoconstrictrices...).

Concernant la **ventilation invasive** (intubation orotrachéale), elle n'a été utilisée que chez **43%** des patients. Les 57% restants étaient sous autre mode de ventilation : oxygénothérapie haut débit (optiflow), ventilation non invasive (VNI), oxygénothérapie.

6. Causes présumées de décès :

Dans notre étude, nous avons pu établir grâce aux informations retrouvées dans le dossier Hosix des patients, quatre causes présumées de décès :

- **89% des suites d'une insuffisance respiratoire aigue sévère**
- **6% des suites d'une insuffisance cardiaque aigue sévère**
- **4% des suites d'un sepsis ou état de choc septique**
- **1% des suites du syndrome de défaillance multiviscérale**

Ainsi, l'insuffisance respiratoire aigue sévère était la principale cause présumée de décès dans notre étude, représentée par une désaturation totale du patient bien qu'il soit sous ventilation invasive. Cependant il restait difficile de déterminer avec précision s'il s'agissait d'une déficience de l'appareil respiratoire uniquement ou si c'était le résultat de l'intrication de plusieurs pathologies.

Par ailleurs, il est important de noter que l'insuffisance respiratoire était due dans 29% des cas à une embolie pulmonaire et dans 71% des cas aux lésions inflammatoires et fibrosantes du poumon (importante infiltration interstitielle, œdème aigu pulmonaire).

L'insuffisance cardiaque aigue sévère était principalement retrouvée chez les patients connus cardiaques (78%) qui ont décompensé leur pathologie initiale, mais également chez les patients atteints de myocardite aigue post-Covid19 (14%) et enfin, elle était précédée de troubles du rythme cardiaque chez 8% des cas.

Concernant l'état de choc septique ou encore la défaillance multiviscérale, ils étaient principalement retrouvés chez les patients qui séjournaient plus de 10 jours à l'hôpital, pouvant incriminer une infection nosocomiale associée.

Pour finir, nos observations nous ont mené à conclure que le Covid19 doit sa gravité par l'atteinte simultanée de plusieurs organes nobles, créant un cercle vicieux souvent mortel.

DISCUSSION

I. DEFINITION DES DECES ATTRIBUABLES AU COVID19 :

À des fins de surveillance, l'OMS définit un décès attribuable à la COVID-19 comme **un décès résultant d'une maladie compatible sur le plan clinique, dans un cas probable ou confirmé de COVID-19**, à moins qu'il existe une autre cause de décès qui ne peut être liée à la maladie à coronavirus (p. ex. un traumatisme). **Il ne devrait pas y avoir de période de rétablissement complet de la COVID-19 entre la maladie et le décès.** [39].

Il est également possible que **le décès ait été influencé par la COVID-19**, mais causé par une autre maladie ou un traumatisme non intentionnel. Dans ces situations, **la COVID-19 devrait quand même être inscrite sur les certificats médicaux de la cause du décès**, mais il ne serait pas considéré comme un décès attribuable à la COVID-19. [39].

Néanmoins, selon une étude canadienne, la COVID-19 a été identifiée comme la cause initiale du décès dans la grande majorité (92 %) des cas où la COVID-19 a été signalée sur le certificat médical (8 795 des 9 525 décès). [40].

II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

1. Fréquence des décès et taux de létalité :

Notion de taux de létalité : le taux de létalité d'une infection est la probabilité de mourir pour une personne infectée, qu'elle se rende ou non à une structure hospitalière.

Mais *le taux de létalité des cas (cliniques)* concerne la probabilité de mourir pour un individu infecté qui est assez malade pour se présenter dans un hôpital ou clinique. Ce taux est donc plus grand que le taux de létalité de l'infection, car les individus qui se présentent à l'hôpital sont en général plus gravement atteints. [41]. C'est le cas des patients hospitalisés au CHU Hassan II.

Durant la « deuxième vague » de l'année 2020, les **taux de létalité hospitalière** ont considérablement augmenté, avec un taux au niveau du CHU Hassan II de **25.6%** relativement plus bas que celui du pays (35%). Ces chiffres sont visiblement plus élevés que les chiffres français (19%) mais ceci pourrait être expliqué par une capacité litière du Maroc plus faible, avec 1 lit / 1000 habitants contre 5.9 lits / 1000 habitants en France. [42]. Mais également par la difficulté d'accès aux soins dans les régions enclavées, ou encore le manque de connaissance sur le virus et les traitements efficaces à ce moment là.

ETUDES	PERIODE	NOUVEAUX CAS HOSPITALISES	NOMBRE DE DECES	TAUX DE LETALITE
CHU HASSAN II	08-09-10 / 2020 (03 mois)	508	163	25.6%
MAROC [43]	08-09-10 / 2020 (03 mois)	3409	1198	35%
FRANCE [44]	03-04-05 / 2020 (03 mois)	90800	17252	19%

Tableau 2. Tableau comparatif du taux de létalité du Covid19

2. Répartition selon le sexe et l'âge :

Dans notre étude, nous trouvons une nette ***prédominance masculine*** des patients décédés du Covid19 avec un ratio Homme/Femme de 3.48. Cette prééminence est également retrouvée au niveau national avec un ratio H/F de 2.14.

En France [45], la part des femmes est plus élevée qu'au Maroc (42%) en gardant une majorité masculine (58%).

ETUDE	PROPORTION HOMMES	PROPORTION FEMMES	RATIO H/F
CHU HASSAN II	77.7%	22.3%	3.48
MAROC [43]	68.1%	31.9%	2.14
FRANCE [45]	58%	42%	1.38
MONDE [46]	65%	45%	1.4

Tableau 3. Tableau comparatif de la répartition des décès du Covid19 en fonction du sexe

Dans l'ensemble des données mondiales, le nombre d'hommes décédés du Covid19 est **2.4 fois supérieur** à celui des femmes, concluant que le sexe est un paramètre à prendre en compte étant donné que les hommes ont plus tendance à développer des formes graves. Certains chercheurs de l'université de Toulon en France [47], attribuerait cela au fait que de nombreux gènes liés à l'immunité sont situés sur le chromosome X, la femme ayant deux chromosomes X développerait une réaction immunitaire plus forte. Aussi, l'homme aurait des concentrations sanguines en ACE2 plus élevées les rendant vulnérables. [47]

L'âge avancé est également un facteur important dans la mortalité du Covid19, en effet, l'âge moyen des patients décédés tout sexe confondu est de **69,5 ans** dans notre étude. Il est de 73 ans chez la femme et de 68,5 ans chez l'homme.

Nous avons pu mettre en lumière 2 tranches d'âge principalement touchées chez les hommes : **entre 55 – 70 ans** et les **plus de 70 ans**. La femme quant à elle se regroupe dans une tranche d'âge principalement : **> 70 ans**.

La moyenne nationale [43] quant à elle, les deux sexes confondus, est de 64 ans, 69 ans chez la femme et 61,2 ans chez l'homme. En France [45], 93% des patients décédés avaient > 65 ans.

LOCALISATION	MOYENNE AGE HOMMES	MOYENNE AGE FEMMES	MOYENNE CONFONDUE
CHU HASSAN II	68.5 ans	73 ans	69.5 ans
MAROC [43]	61.2 ans	69 ans	64 ans
FRANCE [45]	63 ans	69.5 ans	65 ans
MONDE [46]	51.2 ans	57 ans	52 ans

Tableau 4. Tableau comparatif de la répartition des décès du Covid19 en fonction de l'âge au Maroc, en France et dans le Monde

L'âge demeure un paramètre important, plus on avance et plus il y a de risque de décès. Il confirme que le sexe masculin est d'autant plus un facteur de risque étant donné qu'il développe des formes graves à des âges plus jeunes que la femme. [45, 46, 47]. L'atteinte des enfants est par ailleurs moins fréquente et moins grave. [1, 2, 7, 45]

Âge	Risques de décès
50 à 64 ans	3 plus de risque
65 à 74 ans	7 fois plus de risque
75 à 80 ans	10 fois plus de risque
Au delà de 80 ans	16 fois plus de risque

Tableau 5. Tableau représentant les risques de décès du Covid19 par rapport à l'âge. [F9]

3. Antécédents et Comorbidités :

Notion de comorbidité: désigne la présence de maladies et/ou divers troubles aigus ou chroniques s'ajoutant à la maladie initiale. [48].

Distinguer comorbidités et « multimorbidités »: La multimorbidité se définit par l'association de plusieurs maladies chez une même personne, sans référence à une pathologie index particulière. (Exemple : BPCO avec cardiopathie ischémique et dépression).

On parle de « comorbidités » ou « facteurs de comorbidités »: pour désigner l'ensemble des maladies ou problèmes de santé qui vont impacter la prise en charge, l'évolution, les complications et la tolérance aux traitements de la maladie initiale d'une personne. [48].

Dans notre étude, la majorité (**90.2%**) des patients décédés présentait **au moins UNE comorbidité** contre 9.8% sans aucun antécédent pathologique notable.

D'après l'analyse des données issues des séjours hospitaliers en France, **65%** des patients décédés présentaient au moins une comorbidité contre 35% sans comorbidité. [45].

D'après la base canadienne de données de l'état civil (BCDECD), **90%** des décès avaient au moins un antécédent particulier ou une comorbidité. [49].

Cependant, nous avons objectivé que **74%** des décès présentaient **DEUX** comorbidités ou plus et 16.2% **UNE** seule comorbidité. Ce qui nous renvoi à l'importance du cumul de comorbidités sur la mortalité.

Selon l'institut national de santé publique du Quebec, le risque relatif de décès du Covid19 augmente avec le cumul de comorbidités quelque soit le milieu de vie et le groupe d'âge, mais **les risques sont plus élevés chez les moins de 70 ans** que chez les plus de 70 ans, même que l'effet du cumul est faible voire absent chez ces derniers. [49].

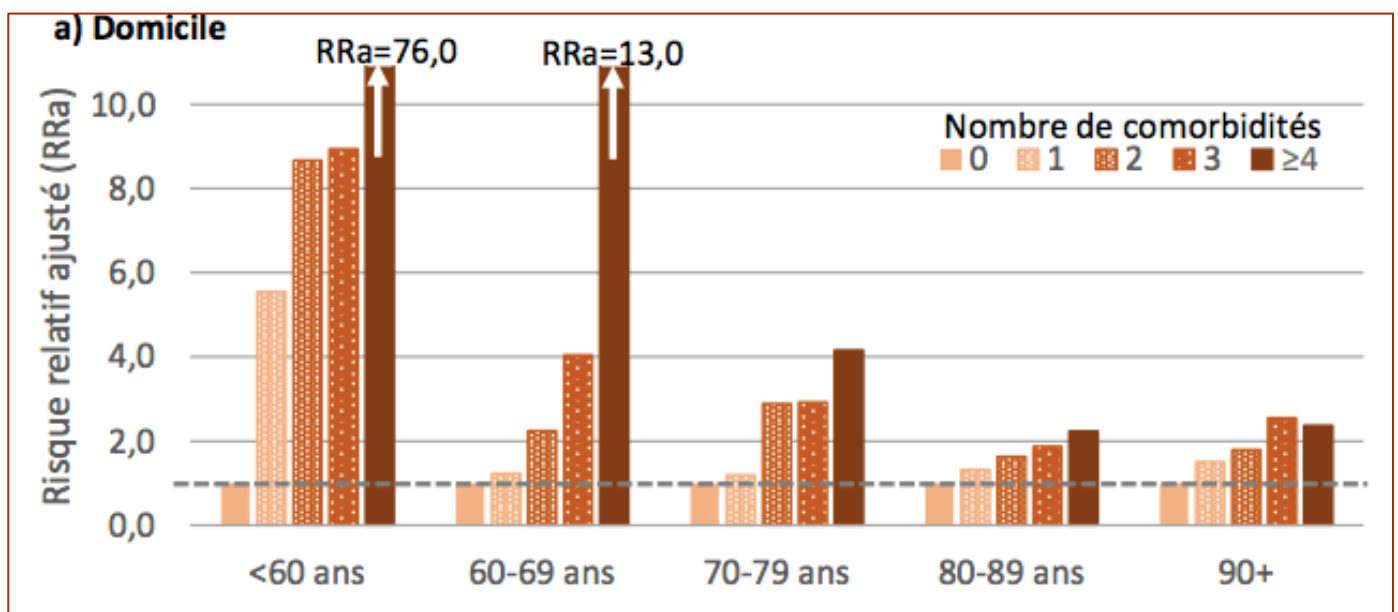


Figure 11. Impact du cumul des comorbidités sur le risque relatif de décès chez les cas confirmé de Covid19 selon le groupe d'âge. [F10].

Par ailleurs, les principales comorbidités associées au décès dans notre étude peuvent être comparées à celles retrouvées dans différentes études.

COMORBIDITES	NOTRE ETUDE	QUEBEC [49]	CANADA [40]	FRANCE [45]
DIABETE	55%	34.8%	17.3%	18%
HTA	44%	72.8%	18%	22.3%
CARDIOPATHIE	34%	56.1%	15.2%	26.2%
CANCER	12%	15.9%	08 %	03%
MALADIES RESPIRATOIRES	12%	30.4%	14.1%	15.3%
INSUFFISANCE RENALE	10%	24%	11%	13.6%
TROUBLES NEUROLOGIQUES	05%	40.5%	38%	10.4%

Tableau 6. Tableau Comparatif des principales comorbidités retrouvées chez les patients décédés du Covid19.

La Haute Autorité de Santé (HAS) retient les comorbidités identifiées dans les publications scientifiques comme à risque avéré d'hospitalisations ou de décès en cas d'infection par le virus Sars-CoV-2 : [45].

- **Obésité** (IMC >30) en particulier chez les plus jeunes,
- **BPCO** et insuffisance respiratoire,
- **Hypertension artérielle** compliquée,
- Insuffisance cardiaque,
- **Diabète** de types 1 et 2,
- Insuffisance rénale chronique,
- Cancers et maladies hématologiques malignes actifs et de moins de 3 ans,

- Transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
- Trisomie 21
- Maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose
- Troubles psychiatriques
- Démence
- Les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral

Elle souligne l'attention particulière qui devra être portée aux **personnes polypathologiques**, qui font partie des personnes à vacciner en priorité. En effet, les études montrent que le **cumul de trois comorbidités** fait atteindre quasiment le même niveau de risque de décéder que dans la tranche d'âge supérieure sans polypathologies. [45, 48, 49].

4. Durée d'hospitalisation :

Une étude italienne sur 3032 cas de décès [50], a pu décrire plusieurs temps importants entre l'apparition des symptômes, le test PCR de confirmation, l'hospitalisation et le décès. Ainsi, on retrouve les moyennes de temps suivantes :

- De l'apparition des symptômes au décès : **11 jours ; contre 11.45 jours dans notre étude.**
- De l'apparition des symptômes au test PCR de confirmation : **5 jours ; contre 7 jours dans notre étude**
- De l'hospitalisation au décès : **6 jours ; contre 4.45 jours dans notre étude.**

Cette étude montre également que les cas de moins de 65 ans séjournèrent plus longtemps que les plus âgés, suggérant que ces derniers s'aggravaient plus rapidement.

Enfin, les chiffres ci dessus mettent en lumière l'agressivité de la Covid19 avec un temps entre l'hospitalisation et le décès très réduit (4,45 et 6 jours) comparé à celui l'épidémie de la grippe A en 2008 en Chine, qui était de 7 jours en moyenne.[51]

III. ETUDE CLINIQUE :

Des chercheurs expliquent avoir identifier un ordre, pas systématique, mais probable d'apparition des symptômes les plus fréquents : [1, 2, 7, 26, 52]

- a. La *fièvre* > 38°C d'abord ++
- b. La *toux sèche avec quintes associée à des sibilants* ensuite puis
- c. La *dyspnée* ou *essoufflement* : incapacité à respirer profondément (indépendamment de tout état pathologique connu)
- d. Les *myalgies / arthralgies*
- e. La *fatigue et l'asthénie*
- f. Les *nausées et/ou vomissements* puis les *diarrhées*.

Cet ordre pourrait aider les médecins à différencier la Covid-19 des autres maladies dont les symptômes sont similaires. [52].

Par ailleurs nous pouvons comparer la fréquence des différents symptômes du Covid19 dans la population générale et chez les décédés. Nous objectivons que la symptomatologie des cas sévères était majoritairement d'origine respiratoire basse soit une gêne respiratoire/dyspnée/essoufflement associée à une fièvre et une fatigue intense. Les signes digestifs et ORL (anosmie, agueusie) étaient rarement présents à l'admission, contrairement aux signes neurologiques tels que les troubles de conscience.

SYMPTOMES	NOTRE ETUDE	ETUDE CHINOISE [53]	ETUDE ITALIENNE [50]
GENE RESPIRATOIRE	82.1%	32.5%	84.3%
FIEVRE	59.3%	81.8%	57.6%
TOUX	57.7%	19.5%	32.7%
ASTHENIE	44.7%	15.6%	7.8%
SIGNES NEUROLOGIQUES	14.6%	5.2%	6.7%
SIGNES DIGESTIFS	3.3%	3.9%	17.5%

Tableau 7. Tableau comparatif de la symptomatologie du Covid19.

IV. ETUDE PARACLINIQUE :

1. Biologie spécifique :

a. La RT-qPCR – diagnostic positif :

En plus de la présentation clinique, des marqueurs biologiques et de l'imagerie qui contribuent également au diagnostic du COVID-19, la confirmation de cette maladie virale est faite par l'identification de l'ARN du SRAS-CoV-2 dans des échantillons biologiques.

Dans ce contexte, la détection du génome viral (ARN) dans les voies aériennes supérieures (le nasopharynx ou l'oropharynx) est l'un des piliers du diagnostic.

[4, 7, 54, 55]

La RT-qPCR permet de **quantifier la charge virale** dans un échantillon. Bien que sa spécificité pour le diagnostic de la COVID-19 soit élevée, sa sensibilité dépend du type

d'échantillon, du moment du prélèvement, de la technique d'échantillonnage et de la qualité du test et de l'équipe de test aussi.

Ce résultat doit être interprété à la lumière de l'ensemble des résultats : trop précoce ou trop tardif, il peut ne pas être informatif car le patient est dans la phase présymptomatique dans le premier cas, ou déjà en voie de guérison dans le second cas, avec dans ces deux cas une «charge virale indétectable ». Celle-ci est notoirement **plus élevée la veille et les premiers jours de l'apparition des symptômes.**

[4, 54, 55]

Chez les patients hospitalisés, les échantillons des voies respiratoires inférieures (lavage bronchoalvéolaire LBA, les aspirations endotrachéales, et les expectorations) peuvent également être analysées par RT-qPCR et sont mêmes plus sensibles : LBA (93% sensibilité), expectorations (72%), nasopharyngé (63%), oropharyngé (32%). [4, 54, 55]

b. Tests sérologiques – immuno-enzymatiques :

Le test ELISA (indirect) est une technique immuno-enzymatique de **détection des anticorps IgM et IgG** dirigés contre la nucléoprotéine Rp3 du SARS-CoV-2 au cours des premiers stades de la maladie. Il se fait en laboratoire sur échantillon sanguin et permet de visualiser une réaction antigène-anticorps.

Ce n'est pas un test rapide et il n'est pas réalisable au lit du malade. [4, 54, 55]

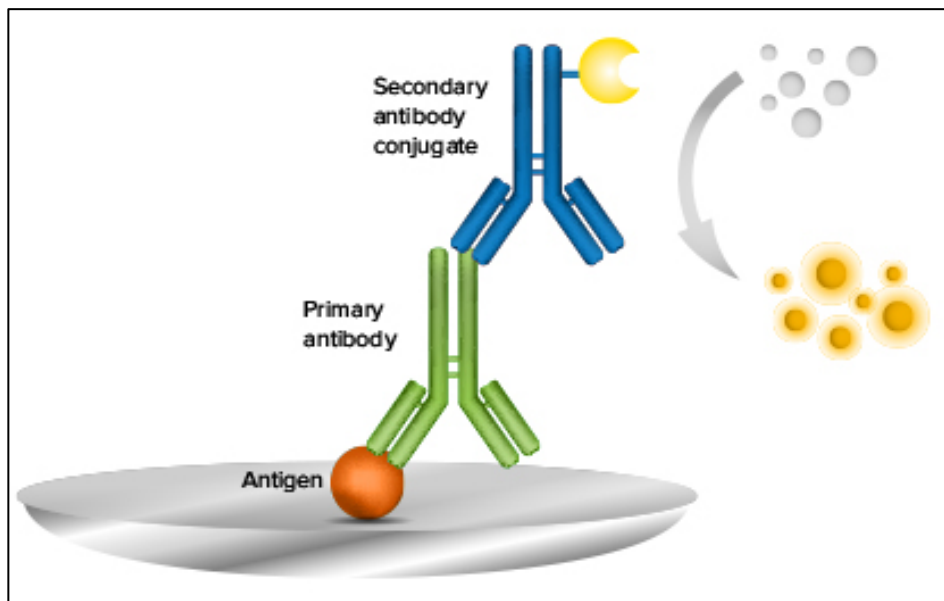


Figure 12. Schéma de la technique immuno-enzymatique ELISA indirecte [F12]

c. Tests rapides d'orientation diagnostique

Test rapide immunochromatographique sur échantillon de sang :

Il s'agit d'un test qui permet d'établir un **diagnostic en moins de quinze minutes**, réalisé par application d'une goutte de l'échantillon du patient (sang total, sérum ou plasma) et d'un tampon spécifique sur un bâtonnet immunochromatographique.

Par attraction capillaire, l'analyse d'intérêt (une protéine ou un peptide du SRAS-CoV-2) se lie à son anticorps spécifique dans une zone de réaction et la réaction antigène-anticorps sera mise en évidence par la formation d'une bande colorée.

Cette réaction doit toujours contenir un contrôle de test (bande qui apparaîtra toujours), ainsi qu'une ou deux autres bandes; une bande lorsque le test détecte des anticorps totaux anti-SRAS-CoV-2 et deux bandes lorsque le test différencie l'anticorps IgM et IgG. [4, 54, 55]

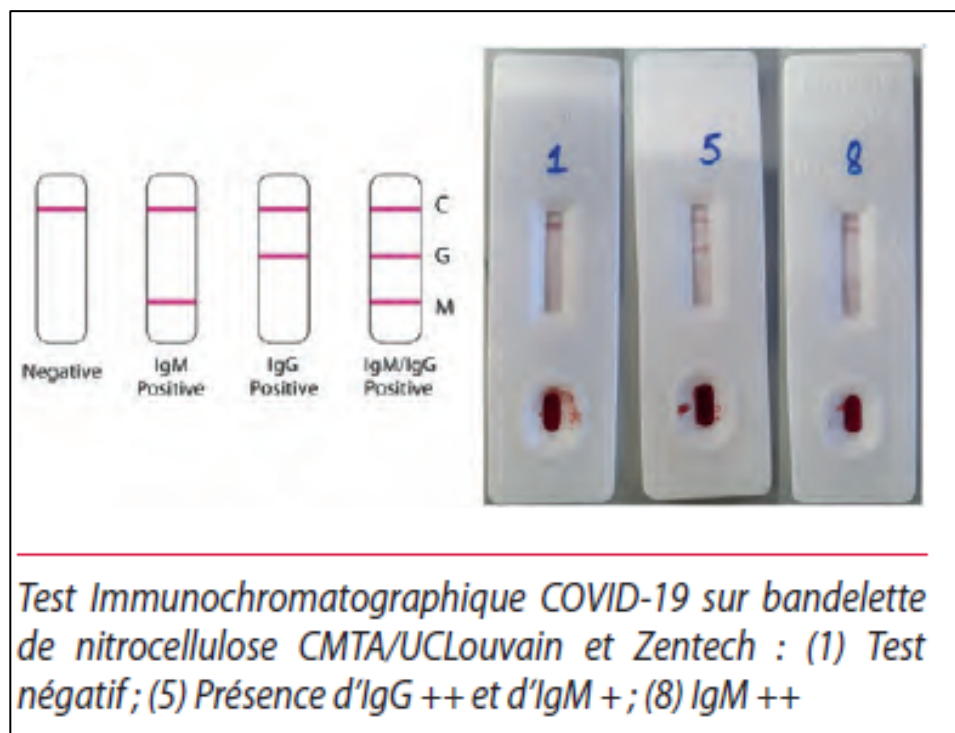


Figure 13. Schématisation des résultats du test antigénique rapide sur sérum du patient. [F12]

Test rapide immunochromatographique sur échantillon nasopharyngé :

Il s'agit d'un test immunochromatographique qui permet la **détection rapide de l'antigène viral sur un échantillon nasopharyngé**. A ce titre c'est un test de screening rapide, qui constitue une alternative à la RT-qPCR, et permet également de prendre rapidement des décisions cliniques et de quarantaine. [4, 55, 56]

Ce test a une sensibilité inférieure à 60% et une spécificité de 99.5%. Il est positif chez les patients présentant une charge virale élevée. Sa faible sensibilité constitue donc un handicap majeur pour une utilisation visant à détecter tous les cas suspects de COVID-19. [55, 56]

2. Biologie non spécifique :

De nombreuses modifications biologiques ont été retrouvées au cours de l'hospitalisation des cas décédés, on objective : [4, 7, 53, 54, 56]

➤ **Bilan hématologique :** [4, 7, 53, 54, 56]

- A la numération Formule sanguine (NFS) on retrouve : une **polynucléose neutrophile ++** et une **lymphopénie ++**. L'anémie est retrouvée dans 55.8% des cas de décès et la thrombopénie chez 32.5% des cas [53].
- Au bilan de la coagulation sont observés une **diminution du TP** (jusqu'à 94 % des patients) et une **augmentation des D-dimères** (23,3-76.6 %), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité.

➤ **Bilan biochimique :** [4, 7, 53, 54, 56]

- **Elévation de la CRP ++** (60,7-85,6 %), jusqu'à 150 mg/L,
- **Procalcitonine >0.1 ng/ml** dans 74% des cas et **> 0.5 ng/ml** dans 37.7% des cas.
- **Elévation de l'acide lactique** chez 88.3% des cas ++
- hyperferritinémie (78,5-80 %).
- Elévation des ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas (21,7-31 %) et hyperbilirubinémie (5,1-10,5 %)
- Elévation des LDH pour environ 40 % des patients
- Elévation de la troponine chez 17 % à 44.2% des patients

RESULTATS BIOLOGIQUES	NOTRE ETUDE	ETUDE ALGERIENNE [56]	ETUDE CHINOISE [57]
Augmentation de la CRP	92%	90.1%	85.6%
Augmentation des PNN	40%	36.6%	34.5%
Lymphopénie	32%	53.3%	64%
Insuffisance rénale	31%	20%	4.5%
Troubles électrolytiques	23%	20.3%	16.6%
Thrombopénie	17%	6.8%	18.8%
Anémie	17%	38.7%	21.9%
Cytolyse hépatique	13%	27.6%	29.8%

Tableau 8. Tableau comparatif des profils biologiques des patients atteints du Covid19 au CHU Hassan II – Fès, en Algérie et en Chine

3. Imagerie :

a. Techniques :

➤ Radiographie thoracique :

La place de la radiographie thoracique (RT) est très **débattue dans la littérature**. Si les séries chinoises prônaient le scanner thoracique (TDM) en première intention, les recommandations européennes et américaines ne vont que peu en ce sens. [59, 60, 61]

La RT est ainsi souvent le **premier examen recommandé** pour les patients suspects de COVID-19. La TDM ne serait indiquée qu'en seconde intention, en cas de RT négative ou indéterminée, en cas de discordance entre la clinique et la RT, ou en cas de sévérité ou de dégradation clinique. [58, 59]

Outre son coût peu élevé, une faible irradiation du patient et la rapidité d'exécution, la RT a comme autre avantage de pouvoir être réalisée en chambre isolée, évitant la contamination lors de déplacements jusqu'en salle de TDM par exemple.

En plus de son utilité dans l'évaluation de la progression de la maladie, la RT a la capacité de mettre en évidence d'autres diagnostics comme une pneumopathie bactérienne (condensation lobaire), un pneumothorax ou un épanchement pleural dans le décours de l'hospitalisation. [60, 61]

Le recours à la RT, compte tenu de ces données, permettrait d'alléger la tâche du service de radiologie et de pallier la réduction de la disponibilité du scanner dans certains centres causée entre autres par les mesures d'hygiène drastiques à appliquer après chaque utilisation. Néanmoins, le choix de la technique et des indications pour chacune d'elles est laissé à la libre appréciation de chaque équipe en fonction de ses capacités et de son expertise. [58, 59, 60, 61]

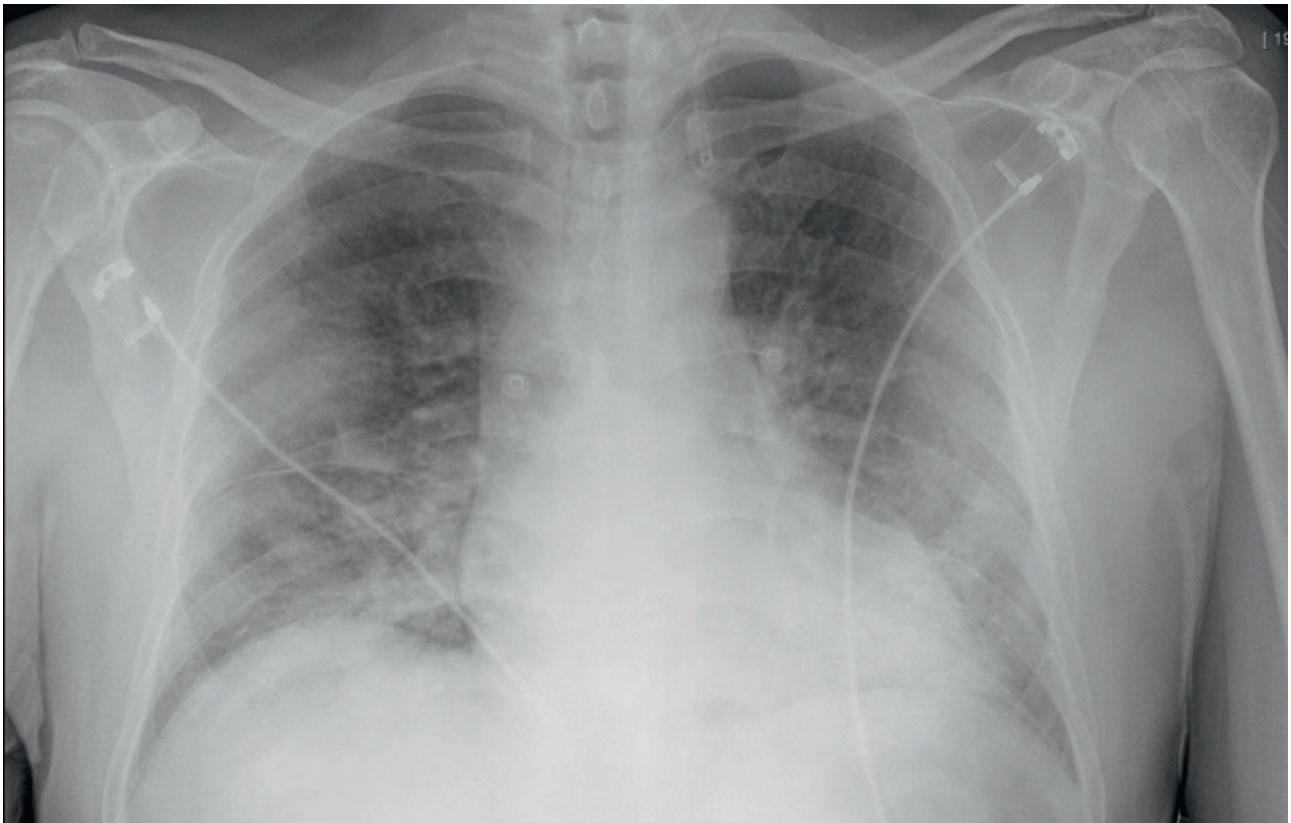


Figure 14. Radiographie de thorax montrant un syndrome alvéolo–interstitiel bilatéral prédominant aux bases chez un patient Covid +. [F13]

➤ **TDM – Scanner Thoracique – Gold Standard :**

La TDM thoracique a montré son **efficacité dans la détection des anomalies précoces** de la pneumonie virale COVID-19 permettant, entre autres, le triage des patients symptomatiques qui nécessitent une hospitalisation en isolement ou non en l'absence ou dans l'attente du résultat du test de référence, la RT-PCR. [58, 59, 61, 63] ;

Elle permet également de suggérer d'éventuels **diagnostics différentiels** ou une **complication** comme une surinfection bactérienne.

Les performances de la TDM sont très variables, sa sensibilité pourrait augmenter en fonction du délai par rapport à l'apparition des symptômes : 84 % entre les jours zéro et cinq, et 99 % entre les jours six et onze. Mais également en fonction de l'évolution de la CRP avec une sensibilité à 97% lorsque la CRP est augmentée. [61]

La première vague de séries chinoises avait rapporté de nombreux exemples de patients avec un test **RT-PCR négatif mais avec des anomalies TDM évocatrices de pneumopathie virale**. [62]

Dans l'étude publiée par Ai et al. basée sur 1041 patients pris en charge à Wuhan entre janvier et février 2020, 601 (59 %) avaient une RT-PCR positive et 888 (88 %) avaient des lésions pulmonaires à la TDM. [62]

La TDM est désormais **considérée comme le principal examen radiologique du Covid19**, créant une importante charge pour les services de radiodiagnostic, certains hôpitaux ont même dédié des scanners spécifiques aux patients suspects de Covid19, poussant l'American College of Radiology à reconsidérer la place de la radiographie standard comme outil de triage de première ligne. [58, 59, 61, 63]

b. Indications actuelles de l'imagerie :

Selon la haute autorité de Santé de France (HAS) [64], le scanner thoracique sans injection peut être réalisé lors du bilan initial et permet d'estimer la sévérité de l'atteinte pulmonaire ce qui peut aider à guider la prise en charge et l'orientation du patient.

Cependant le scanner thoracique avec injection est indiqué en cas de :

- Discordance entre des lésions pulmonaires absentes ou minimales et un tableau clinique sévère, compatible avec une embolie pulmonaire
- Des D-dimères très augmentés (risque d'embolie pulmonaire très important si D-dimères > 3000 µg/L)

Lors du suivi, en cas d'aggravation des symptômes, un scanner thoracique avec injection permet de détecter des complications thromboemboliques ainsi qu'une surinfection bactérienne ou aspergillaire, un pneumothorax sous ventilation ou l'évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë. [64]

Le scanner thoracique est par ailleurs non indiqué dans les cas suivant : [64]

- **Pas d'indication à réaliser un scanner thoracique à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité pour le diagnostic de COVID-19.** *(Un scanner thoracique normal ne permet pas d'éliminer formellement une infection COVID-19, en particulier au début des symptômes. Par ailleurs, des patients COVID-19 + mais asymptomatiques peuvent présenter des anomalies scanographiques).*
- **Pas d'indication à réaliser une radiographie du thorax à des fins de diagnostic de COVID-19.** *(La radiographie thoracique standard n'est pas indiquée pour explorer les suspicions de pneumonie COVID-19 car elle n'est pas suffisamment sensible pour la détection des opacités en verre dépoli. Dans ce contexte, la radiographie du thorax n'a d'indication que pour la recherche de diagnostics différentiels (suspicion de pneumothorax, de pleurésie) ou pour les patients de réanimation).*

c. Profils radiologiques des patients décédés du Covid19 :

Les signes radiologiques les plus fréquents selon les différentes études sont :
[56, 58, 61, 64]

- **Opacités en verre dépoli (56–97%) +++**, ces opacités en verre dépoli ont souvent été rapportées comme étant arrondies, nodulaires ou ayant un pattern de crazy-paving (davantage observé dans un stade plus tardif), les opacités en verre dépoli pures ou associées à des condensations étaient un des patterns le plus fréquemment retrouvé, en bilatéral et dans les stades précoces.
 - Opacités linéaires (65%)
 - Foyer de condensations (33–64%),
 - Signe de la toile d'araignée (opacité en verre dépoli sous pleurale, entourée de réticulations interlobulaires 25,3%)
 - Epanchements pleuraux (8,4%)
 - Epanchements péricardiques (4,8%)

Les localisations les plus retrouvées sont : [56, 58, 61, 64]

- Lobes inférieurs +++
- Lobe supérieur droit
- Lobe moyen
- Sous-pleural ++
- Multilobaire (89%) +++

La topographie était : [56, 58, 61, 64]

- Bilatérale dans 95.2% des cas.
- Postérieure des lésions (80%)
- Distribution périphérique (75%)

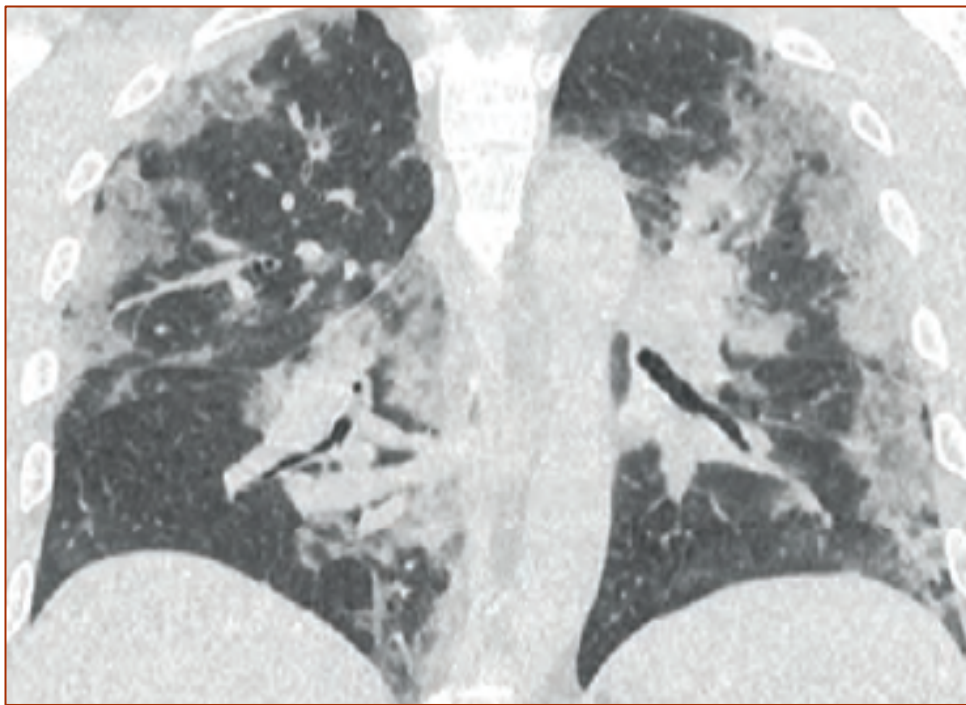


Figure 15. Coupe scannographique montrant des plages de verre dépoli bilatérales en périphérie et centrale, par endroit nodulaire comme à gauche, avec condensation débutante sous-pleurale dans le segment postérieur du lobe supérieur droit. [F12]

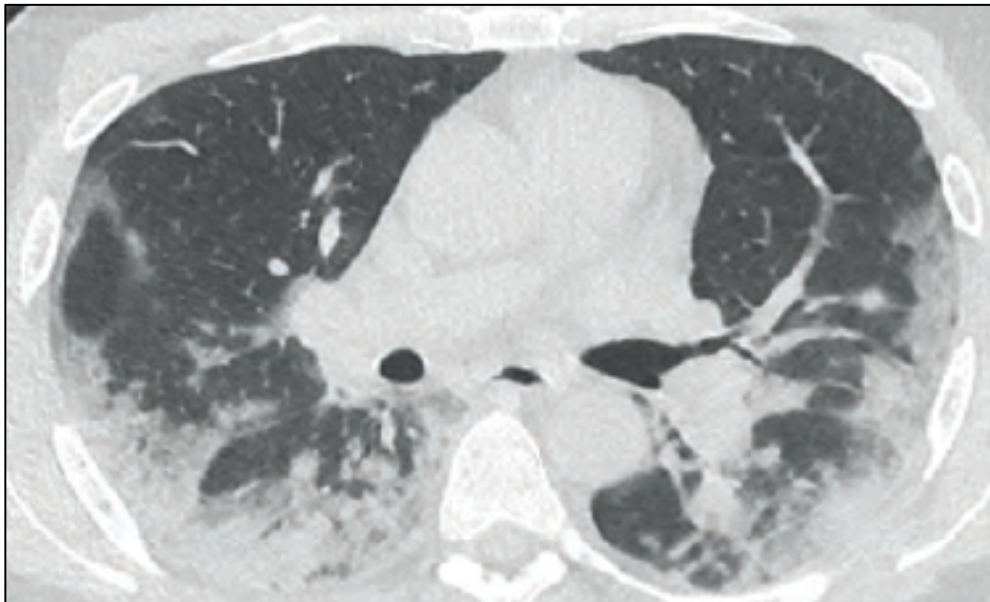


Figure 16. Coupe scannographique montrant une association de lésions mixtes (opacités en verre dépoli et condensations) de topographie principalement périphérique. [F12]

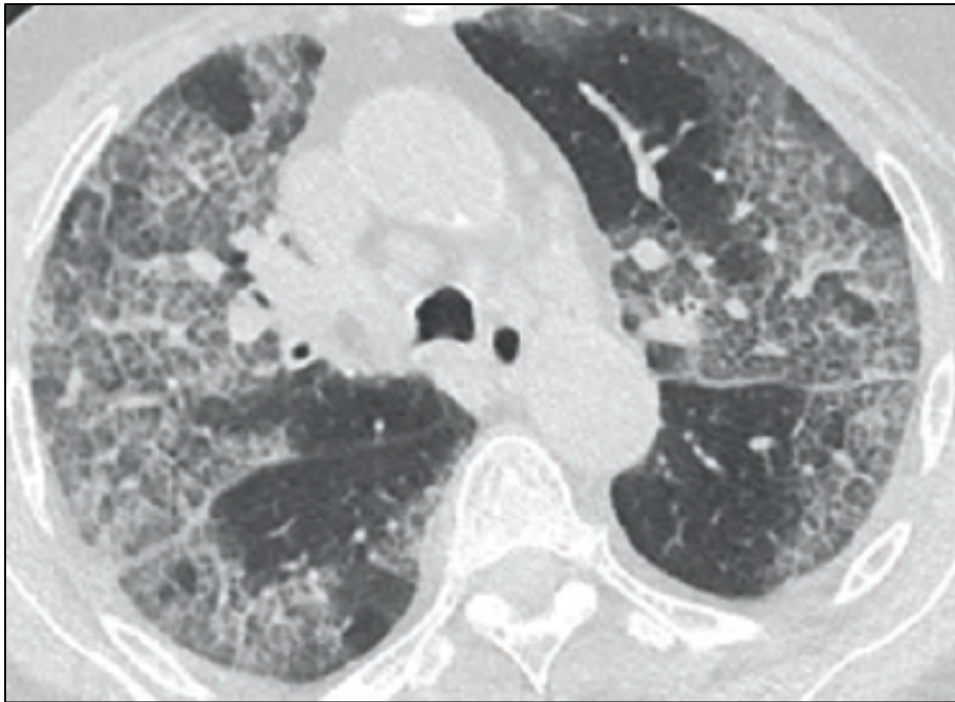


Figure 17. Coupe scannographique montrant une image typique de « crazy paving » caractérisée par des réticulations périlobulaires et intralobulaires au sein de plages de verre dépoli. L'atteinte est bilatérale à prédominance sous-pleurale. [F12]

L'ensemble de ces signes, même s'ils sont décrits comme "typiques" ou "évocateurs" du COVID-19, ne sont pas spécifiques et d'autres pathologies peuvent présenter ce pattern. La présomption clinique *a priori* de COVID-19 est donc primordiale.

Par ailleurs, la Société Française de Radiologie [58, 65] a proposé une **évaluation visuelle de l'extension des lésions**, utilisée dans notre établissement, avec plusieurs stades comprenant :

- Une atteinte minime (<10 %),
- Modérée (10–25 %),
- Importante (26–50 %),
- Sévère (51 à 75 %) et
- Critique (>75 %).

Un risque d'évolution défavorable a davantage été observé chez les patients avec une atteinte importante et sévère sur l'imagerie initiale. [58, 65]. En effet, dans notre étude 78.4% avaient des lésions s'étendant à plus de 25% du parenchyme pulmonaire et 55.2% plus de 50%. Ce qui confirme le lien entre le pourcentage de lésion et le pronostic vital.

d. Classification radiologique CO-RADS (Covid19-Reporting and Data System) :

Afin de faciliter l'interprétation et améliorer la communication des résultats entre radiologues et cliniciens, différentes sociétés ou équipes ont mis en exergue l'importance d'un compte-rendu structuré et uniformisé utilisant des termes radiologiques clairs et standardisés comme les systèmes de classification CO-RADS et COVID-RADS.

Selon les auteurs, elle doit être interprétée avec la durée et le type de symptômes, ainsi que les résultats cliniques et biologiques. [58, 65]

	SIGNES AU SCANNER THORACIQUE	PROBABILITE D'ATTEINTE DU COVID19
CORADS 1	Pas d'anomalies	Nulle
CORADS 2	Anomalies en rapport avec d'autres infections	Très Faible
CORADS 3	Anomalies douteuses	Faible
CORADS 4	Anomalies très suspectes de Covid19	Probable
CORADS 5	Anomalies typiques de Covid19	Forte probabilité
CORADS 6	Confirmée par une PCR positive	

Tableau 9. Classification scannographique CORADS. [F13]

V. ETUDE THERAPEUTIQUE :

1. Modalités thérapeutiques :

Il est important de noter qu'à l'heure actuelle aucun traitement spécifique de la Covid19 n'a été trouvé, aucun protocole n'est standardisé, les recommandations diffèrent selon chaque pays et des essais cliniques sont toujours en cours.

Il n'y a pas de traitement spécifique ou d'antidote, le traitement est avant tout symptomatique, adapté aux besoins de chaque patient. [45, 52, 55]

Les principaux traitements mis en place au Maroc durant la pandémie comprennent : la *chloroquine* / l'*hydroxychloroquine*, les antibiotiques (*azithromycine*, *moxifloxacin*, *levofloxacin*, *amoxicilline protégée*), *lopinavir/ritonavir*, corticostéroïdes, les anticoagulants, suppléments vitaminiques, le paracétamol et l'oxygénothérapie.

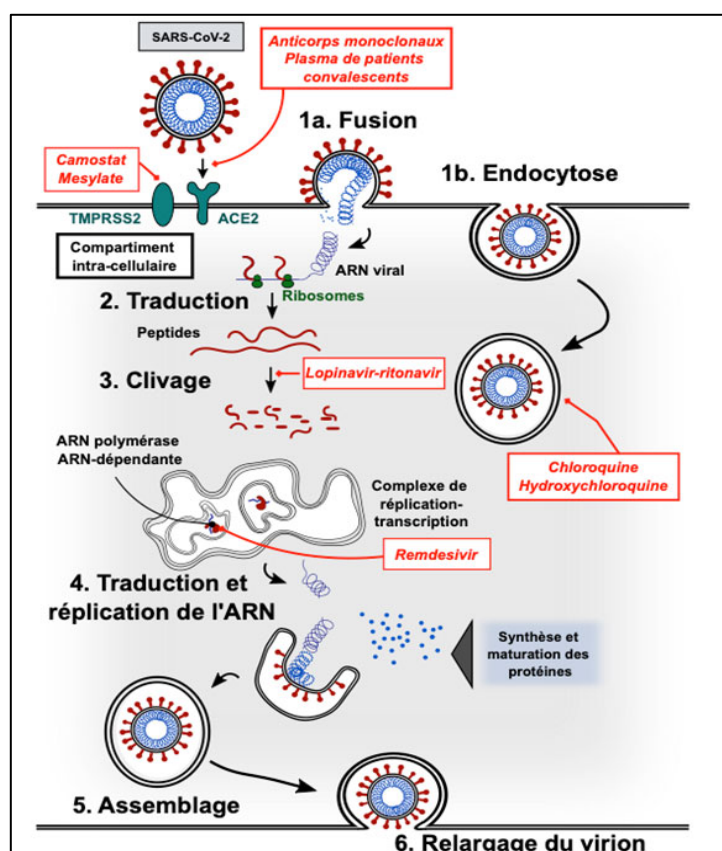


Figure 18.
les principales

schéma représentant
molécules

thérapeutiques agissant dans le cycle viral du Sars-Cov-2. [F14]

a. La chloroquine - l'hydroxychloroquine :

Ces deux molécules sont utilisées le plus souvent dans le traitement du paludisme et des maladies inflammatoires. Elles ont montré leur **activité in vitro sur le virus**, en empêchant son entrée dans la cellule et son endocytose. [66, 67, 68]

C'est de la Chine que sont arrivées les toutes premières informations d'efficacité clinique potentielle de la chloroquine avec amélioration des signes scannographiques, amélioration de la clairance virale et diminution de la progression de la maladie chez certains patients. [66]

Sont apparues par la suite, de nombreuses études successives du groupe de recherche du Pr. Raoult étayant la thèse d'un effet sur la clairance virale et d'une efficacité clinique. [67]

Si leurs mécanismes d'action restent non élucidés, il a été démontré que ces molécules s'accumulent dans les « endosomes » et « lysosomes » et font accroître le pH dans ces organes cellulaires, engendrant un dysfonctionnement essentiel dans l'endocytose des coronavirus. [66, 67, 68]

Une posologie de 1g par jour en 2 prises pour la chloroquine ou de 600mg par jour en 3 prises pour l'hydroxychloroquine pendant 10 jours pourrait être proposée. Il faut bien garder à l'esprit que l'utilisation de hautes doses est cardiotoxique, arythmogène et épiléptogène. Ainsi la surveillance rigoureuse par ECG est vivement recommandée. [69, 70]

Cependant, selon la Société Française de Pharmacologie et de thérapeutique, **la chloroquine ou l'hydroxychloroquine utilisées en association avec l'azithromycine ne sont pas cliniquement efficaces pour traiter le COVID-19**, ni pour prévenir l'infection chez les sujets à risque. [70]

En ce sens, le Haut Conseil de la Santé Publique a d'abord recommandé de ne pas utiliser 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. [69]

Enfin, depuis le 21 octobre 2020, l'ANSM a rendu un **avis défavorable** à la mise en place d'une recommandation temporaire d'utilisation pour l'hydroxychloroquine seule ou en association pour le traitement ou la prévention de la maladie COVID-19. [69]

b. Antibiothérapie :

L'**azithromycine** (AZM) est un antibiotique de la famille des macrolides connu pour ses propriétés anti-inflammatoires. C'est encore une nouvelle fois l'équipe marseillaise de Didier Raoult qui est à l'origine de données suggérant une efficacité clinique et virologique (diminution de la charge virale) grâce à l'association de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine. [67].

La posologie recommandée est de 500mg à J1 puis 200mg de J2 à J7.

Par ailleurs, il s'agit d'une molécule qui allonge également l'espace QT chez des patients à risque (âge, antécédents cardiaques, dyslipidémies...) nécessitant une surveillance accrue lors de son administration. [67].

Cependant, plusieurs études contre-indiquent l'association azithromycine + hydroxychloroquine pouvant provoquer des effets indésirables cardiaques graves. Une cohorte internationale a montré que le risque de décès d'origine cardiaque est augmenté lorsque ces deux médicaments sont associés. [70, 71]

D'une manière générale, le haut conseil de santé publique [69] en France recommande de ne pas prescrire d'antibiotiques chez un patient présentant des symptômes rattachés au COVID-19 confirmé, en dehors de la présence d'un autre foyer infectieux.

De plus, les situations de co-infections bactérienne avec le SarsCov2 sont plutôt rares et confirment l'inutilité d'une antibiothérapie systématique chez un patient atteint, qui au contraire augmente les risques de résistances aux antibiotiques. [69, 70, 71].

Les données issues de la littérature relatives aux situations de co-infection : [69]

- co-infections virales (SARS-CoV-2 et autre virus) : peuvent survenir dans 20 % des cas
- co-infection bactérienne : rare au cours de la première semaine d'infection COVID-19. En cours d'hospitalisation, l'infection bactérienne peut survenir chez 14 % des cas hospitalisés et semble plus s'intégrer dans un contexte nosocomial *"impliquant des infections à bactéries multirésistantes dans des séries où le pourcentage de patients sous antibiotiques est très élevé"* ;
- co-infection fongique : non négligeable (en particulier aspergillus) chez les patients hospitalisés en réanimation. La fréquence reste difficile à apprécier en raison d'une recherche fongique non systématique.

L'amoxicilline - acide clavulanique, est une association qui n'a aucune indication officielle dans le traitement du Covid19, [1, 2, 7, 55, 69], mais est conseillée devant certains cas : [69]

- En première intention devant des cas d'infections respiratoires hautes ou basses en l'absence d'arguments épidémiologiques et cliniques forts en faveur du Sars-Cov2.
- En traitement probabiliste chez les patients hospitalisés en présence de comorbidités.
- En traitement curatif en cas de surinfection pulmonaire confirmée de type communautaire.

La posologie habituelle est de 80mg/kg/j (si allergie vraie macrolides) pendant 7 à 10 jours selon le site d'infection.

La moxifloxacin et la levofloxacin, de récentes études ont montré que les fluoroquinolones pourrait inhiber la réplication du Sars-Cov2 en ayant une capacité de liaison à sa protéase plus forte même que la chloroquine. [72, 73].

Remarquablement, les fluoroquinolones ont montré de multiples actions immunomodulatrices conduisant à une atténuation de la réponse inflammatoire par l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires. [72].

Elles se caractérisent par des propriétés pharmacocinétiques intéressantes, concentrations plus élevées dans les poumons et un excellent profil d'innocuité. Sur la base de leur activité antivirale potentielle et de leurs propriétés immunomodulatrices et pharmacocinétiques, l'utilisation de ces molécules comme adjuvants dans le traitement de la pneumonie associée au SRAS-CoV-2 peut être recommandée. [72, 73].

La posologie habituelle est :

- Moxifloxacin 400mg / j en une seule prise pendant 7 jours
- Levofloxacin 500mg / j en une seule prise pendant 7 jours.

c. Lopinavir – Ritonavir :

Cet inhibiteur de protéase possède une activité in vitro contre le Sars-CoV2.

Il n'a malheureusement pas fait de preuve de son efficacité contre la COVID-19, puisque dans une étude randomisée sur 200 patients, ni la clairance virale ni la mortalité n'ont été vues à la baisse. [74].

Un deuxième essai clinique randomisé contrôlé, ayant inclus 50 patients atteints d'une infection à la Covid-19 légère à modérée, a montré des résultats qui ne sont pas

en faveur d'un bénéfice de ce médicament sur la négativation virale ou les symptômes cliniques. [75].

d. Les corticostéroïdes :

Les corticoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être utiles lors d'une inflammation systémique dérégulée. Cependant, des risques existent quant à l'aggravation de l'infection et au retardement de la clairance virale, en lien avec leurs facultés immunosuppressives. [76, 77, 78, 79].

Débuté au bon moment, le traitement par corticostéroïdes semble permettre **une réduction de la mortalité et de la durée de ventilation mécanique chez certains patients**, tel qu'il a été démontré par des investigateurs de l'essai britannique « Recovery », qui ont annoncé qu'un traitement de dix jours à base de 6 mg de « dexaméthasone » (par comparaison à un placebo) réduisait de près d'un tiers la mortalité chez des patients ventilés et de 20 % chez les patients non intubés, mais placés sous oxygène. [78].

Ainsi, les propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives des corticoïdes sont donc associées à une **amélioration plus rapide des symptômes cliniques et à une amélioration scanographique** des images chez les patients atteints de pneumonie sévère au COVID-19 et ceci avec de faibles doses de corticostéroïdes administrées allant de 1– 2mg/kg/j durant 5–7 jours. [76, 77, 78, 79].

Toutefois, l'utilisation de ces molécules doit suivre des indications strictes, et leur administration doit se faire après concertation avec d'autres professionnels de santé en prenant soin d'éliminer toute co-infection. [76, 77, 78, 79].

Devant ces résultats, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) en France, recommande l'application du **protocole « Recovery »**, avec prescription par voie Orale

de 6 mg/jour de dexaméthasone pendant 10 jours, et à défaut (en cas de tension d'approvisionnement sur la dexaméthasone), l'utilisation de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j ou enfin en dernière intention d'hydrocortisone à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours, en prévoyant une décroissance progressive en trois ou quatre jours. [79].

Cependant il est important de noter qu'il apparaît qu'un bolus de méthylprednisolone (MTP) par voie générale pendant trois jours, relayé par de la prednisone orale serait plus efficace sur le plan clinique et biologique que la dexaméthasone (DXM) par voie générale.

En effet, une récente étude colombienne sur 216 patients présentant une atteinte respiratoire grave de Covid19, a montré que le groupe traité par méthylprednisolone (MTP) s'améliorait plus rapidement sur le plan clinique (en 3-4 jours contre 5 à 8 jours pour le groupe ayant reçu la Dexaméthasone), également les marqueurs de gravité biologiques ont chuté considérablement pour le groupe MTP avec en moyenne une CRP à 2.85 contre 7.2 dans l'autre groupe et pour finir la mortalité était également plus basse avec 9.5% dans le groupe MTP contre 17.1% dans le groupe DXM. [80].

e. Les anticoagulants :

La COVID-19 étant une maladie **pro-thrombotique**, chez les patients alités, la prévention de la maladie thromboembolique veineuse par une héparinothérapie est l'option de choix. [21, 23, 24, 25, 77, 81].

Mais il faut garder à l'esprit que les posologies usuelles validées en médecine sont insuffisantes dans un grand nombre de cas au décours de cette maladie, et notamment dans les formes sévères et en cas d'obésité morbide. [21, 23, 77, 81].

La biologie et l'hémostase, sont à elles deux d'une aide primordiale pour le traitement des patients, puisque certaines anomalies, en particulier « l'augmentation de la concentration des D-Dimères » sont associées à une aggravation clinique et à un risque thrombotique accru.

Leur dépistage précoce pourrait contribuer à une prescription optimisée et rationnelle du traitement anticoagulant. [21, 23, 77, 81].

Il faudra rechercher chez tous les patients COVID-19, les **facteurs de risque (FDR) thromboemboliques majeurs**, en particulier : [77, 81]

- Un cancer actif (traitement au cours des 6 derniers mois)
- Des antécédents personnels d'évènement thromboembolique veineux.
- L'indice de masse corporelle ou imc élevé (>30).
- Thromboses de cathéter répétitives.
- Syndrome inflammatoire et/ou hypercoagulabilité (fibrinogène > 30g/l ou d-dimères > 2mcg/l).

f. Nutrition et supplémentation vitaminique :

Le ministère de la Santé du Maroc a mis un point d'orgue sur l'importance d'une nutrition adéquate et équilibrée durant la pandémie et revient sur les grands principes de **l'immunité nutritionnelle**. En effet, la nutrition a été étudiée comme un facteur considérable dans le fonctionnement du système immunitaire, car comme les autres systèmes du corps, il a besoin de suffisamment de nutriments pour fonctionner correctement. [1, 52, 77, 82, 83]

Il faut savoir que presque **tous les nutriments de l'alimentation** jouent un rôle important dans le maintien d'une réponse immunitaire optimale. Par conséquent, leur carence ou même leur consommation élevée peuvent avoir des conséquences

négatives sur l'état du système immunitaire et une sensibilité accrue à divers agents pathogènes. [77, 82, 83]

Ainsi, plusieurs règles de l'immunité nutritionnelle sont à respecter :

- Assurer un apport adéquat en énergie et en protéines
- Boire suffisamment de liquides (au moins 1.5L/j) pour aider à diluer la sécrétion et l'excrétion des toxines et stimuler l'élimination des toxines et déchets du corps.
- Pratiquer une diversité dans le régime alimentaire et consommer des aliments de chaque groupe alimentaire.
- Eviter de consommer des aliments transformés et la « junk food » qui est une nourriture de faible apport nutritif et de hauts rapports en graisses.
- Eviter les aliments à forte concentration en sucre et en sel. [77, 82, 83]

La vitamine D, plusieurs auteurs suggèrent que le déficit en vitamine D pourrait être associé à un plus haut taux d'atteintes par le SARS-CoV-2. Certaines études ont également suggéré qu'un taux bas de vitamine D active, pourrait être associé à la sévérité de l'expression de la maladie. [52, 77, 82, 83, 84]

Ainsi, pour les patients à fort risque de développer la Covid-19 et les patients positifs mais asymptomatiques, il est conseillé de contrôler le statut en vitamine D. Dans le cas où la valeur est inférieure à 20 µg/L, un traitement médicamenteux sera nécessaire avec une dose de charge (25 000 à 50 000 UI/semaine) pendant quelques semaines. [85]

Dans les catégories de population où le déficit en vitamine D est très élevée comme les personnes âgées, les femmes enceintes, certains végétariens, etc. ; la vitamine D sera donnée directement. [82, 84, 85]

Le Zinc, de manière générale, **baisse l'activité de l'ARN polymérase**, en déplaçant les ions magnésium du centre actif. Ces propriétés ont été bien démontrées chez l'animal et en culture cellulaire. Des similitudes avec d'autres virus comme le SARS-Cov1 ou le MERS-CoV laissent penser que le Zinc aurait les mêmes propriétés sur le SARS-Cov2 in vivo chez l'homme.

Les effets bénéfiques d'une prise de Zinc chez des patients atteints de pathologies respiratoires « communes » comme le rhume banal, a montré un effet préventif ainsi qu'à la diminution de la gravité et de la durée des infections pulmonaires chez les adultes et chez les enfants. [52, 77, 82, 83, 85]

Un apport complémentaire administré doit normalement se situer dans une tranche comprise entre 5 et 10 mg/jour chez l'adulte. Des doses plus élevées (jusqu'à 20 mg/jour) peuvent être données sur de courtes périodes de quelques semaines pour normaliser des apports trop insuffisants. Les apports complémentaires sont possibles sous forme de sels bio disponibles (acétate, chlorure, citrate, gluconate, lactate, sulfate, etc.) [77, 82, 83, 85].

g. Le paracétamol :

Selon l'AFMPS (agence fédérale des médicaments et des produits de santé en France), le paracétamol reste le traitement de premier choix en cas de symptômes tels que la fièvre et la douleur dus au coronavirus. [52, 55, 77, 86].

Au contraire des AINS qui peuvent provoquer des complications infectieuses graves, le paracétamol dispose d'un profil de sécurité plus favorable. [77, 86].

h. Oxygénothérapie :

Les patients atteints du SARS-CoV2 peuvent dans certains cas développer une pneumonie avec détresse respiratoire aiguë qui nécessite la mise en place d'un protocole d'oxygénothérapie. [1, 2, 26, 31, 34, 52, 77, 87].

Les valeurs normales de la SpO2 sont : $\geq 95\%$ pour un jeune individu assis et $\geq 93\%$ à partir de 70 ans. Il est généralement admis que la valeur cible est de 92 % et est mesurée en position assise au repos, sans supplémentation en oxygène. L'effort peut également réduire la saturation en oxygène en dessous de 92 %, mais cette baisse n'est pas une indication pour commencer une oxygénothérapie aiguë. [77, 87].

Étant donné que le besoin d'oxygénothérapie évolue avec le temps, il est nécessaire de suivre ce besoin par une mesure régulière de la saturation. Lorsqu'un patient a une saturation en oxygène de 3 jours consécutifs $\geq 92\%$ (au repos, c'est-à-dire au moins 15 minutes après n'importe quel effort, en position assise et sans supplément d'oxygène), l'oxygénothérapie peut être arrêtée. [77, 87].

Plusieurs manières d'administrer de l'oxygène aux patients sont disponibles : [77, 87]

- Les lunettes à oxygène et masques à Oxygène simples qui permettent un débit de 0,5 à 6L/min.
- Le masque réservoir à haute concentration (MHC) pour des débits plus élevés > 6L/min sans dépasser 15L/min.
- Le recours à une ventilation non-invasive est une alternative possible afin d'augmenter la pression expiratoire à visée de recrutement alvéolaire : la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) sont utilisées chez les patients très hypoxémiques, tachypneiques.
- En cas d'échec des mesures d'oxygénation mise en place, le patient est admis aux soins intensifs pour d'autres types d'oxygénation ou de ventilation

nécessitant un monitoring rapproché telles que : OptiFlow et ventilation invasive (ventilateur).

Utilisée depuis longtemps en néonatalogie, l'oxygénothérapie à haut débit, communément appelée « **opti-flow** », n'a été introduite en réanimation pour adultes que depuis 2-3 ans.

Les principales limites de l'oxygénothérapie conventionnelle sont une fraction inspirée en oxygène (FiO₂) limitée, l'absence de conditionnement de l'oxygène (pas de réchauffement, humidification insuffisante même avec un barboteur) et une piètre tolérance. [77, 87]

Du fait de son fonctionnement, l'oxygénothérapie à haut débit apporte d'autres bénéfices en délivrant un débit de 10 à 70 L/min, une FIO₂ de 21 à 100%, un humidificateur des voies aériennes, un effet « lavage-rinçage » de l'espace mort nasopharyngé qui réduit l'espace mort et améliore la ventilation alvéolaire et la tolérance du patient. [77, 87]

C'est pour cela qu'elle possède une **place de choix** dans l'arsenal de la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique.

2. Protocoles et indications thérapeutiques :

Notre étude porte sur une série de cas graves nécessitant une hospitalisation en unité d'isolement Covid ou encore en unité de soins intensifs.

Les protocoles thérapeutiques administrés sont tirés des recommandations nationales publiées par le Ministère de la Santé dans son « Manuel de procédures de veille et de riposte ». [88].

➤ **Traitement hospitalier des patients en unité d'isolement Covid :**

Le protocole suivant est réadapté régulièrement par les réanimateurs en fonction des besoins de chaque patient :

- **Mise en condition** : position demi-assise, cathéters veineux périphériques.
- **Oxygénothérapie conventionnelle** (lunettes ou masques simples à oxygène) si taux de Saturation en O₂ < 95% ou < 92% chez un patient atteint de BPCO.
- **Chloroquine** VO 500mg / 12h ou hydroxychloroquine 200mg / 8h pendant 7 jours.
- **Azithromycine** 500 mg VO le premier jour, puis 250 mg / j pendant 6 jours.
- **Berroca*** (multivitamines) VO 1 cp / j
- **Paracétamol** IV 1g / 8h en cas de fièvre ou de douleur.
- **Oméprazole** 20mg IV 1 inj / j
- **Réhydratation** par du sérum salé isotonique 500 ml / 8h selon les besoins du patient.
- **Dexaméthasone** IV 6 mg / j ou méthylprednisolone IV 40 mg / j pendant 10 j.
- **Amoxicilline – acide clavulanique** IV 1 g / 8h discutée au cas par cas
- **Enoxaparine** SC 4000 UI / j (systématique pour tous les patients hospitalisés et sans contre-indications).

Un bilan est fait préalablement et avant tout démarrage de traitement hospitalier, c'est un bilan de référence à reconstruire afin de surveiller l'évolution de la maladie mais également l'apparition d'effets secondaires dus au traitement. [88].

Il comprend :

- Biologie : NFS, CRP, Glycémie, Urée, Créatinine, Transaminases.
- Electrocardiogramme (ECG) répétés (surveillance accrue de l'association chloroquine et azithromycine ++ induisent un allongement de l'espace QT).
- Radiographie thoracique

La corticothérapie est indiquée en cas de syndrome inflammatoire biologique marqué, d'une aggravation respiratoire et en cas d'exclusion d'autres diagnostics d'aggravation (embolie pulmonaire, surinfection bactérienne, décompensation cardiaque...). [88].

Risque	Thromboprophylaxie	Surveillance biologique
Risque modéré IMC<30kg/m²	ClCr>30 ml/min Lovenox® 4000 UI/j SC ClCr 15-30 ml/min Lovenox® 2000 UI/j SC ClCr <15 ml/min Calciparine® 5000 UI x 2/j SC	HBPM : Pas de surveillance HNF : PlaQ tous les 2 jours et surveillance aXa si prescription prolongé
Risque élevé • IMC>30kg/m² • Ou autre FDR de MTEV • Cancer actif • D dimères > 3000 • Fibrinogène > 6-8g/L • ATCD MTEV	ClCr>30 ml/min : Poids< 120 Kg Lovenox® 4000 UI X 2/j SC Poids> 120 Kg Lovenox® 6000 UI X2/j SC ClCr<30 ml/min : Calciparine® 200 UI/Kg/j en 2 à 3 injections SC	Recherche de surdosage : aXa HBPM 4h après 3 ^{ème} injection < 1,2 UI/ml Recherche de surdosage : aXa HNF 4h après 3 ^{ème} injection 0,3-0,5 UI/ml Puis aXa HNF et Plq tous les 2j

Figure 19. Conditions et doses d'administration des anticoagulants. [F8].

➤ Traitement des patients admis en réanimation Covid :

Il s'agit globalement du même traitement que mentionné ci-dessus avec certaines particularités :

- **Mise en condition** : monitoring du patient, cathéter veineux central, position demi assise ; position de décubitus ventral (meilleur recrutement alvéolaire des zones postérieures et d'atélectasie et réduction des lésions pulmonaires induites par la ventilation. Elle permet une réduction de la mortalité des patients atteints de SDRA de 50%).
- **Oxygénothérapie à haut débit** (optiflow) sinon **ventilation assistée** selon les besoins du patient.
- **Enoxaparine à dose curative** (héparinothérapie)
- Solutés de perfusion (glucosé) ou de réhydratation / **remplissage** (sérum salé, ringer lactate etc) en fonction des besoins du patient.
- **Drogues d'anesthésie** (sédation) ou de **réanimation** (catécholamines vaso-actives) en fonction de l'état clinique du patient.

Le degré de surveillance des patients en réanimation est plus stricte et régulier, le patient est monitoré avec surveillance de l'ensemble des fonctions vitales. [88].

Le transfert en réanimation se fait devant l'un des critères suivants : [88]

- Troubles neurologiques avec troubles de conscience
- Polypnée : fréquence respiratoire ≥ 30 cycles / minutes
- Tension artérielle systolique < 90 mmHg
- Fréquence cardiaque > 120 battements / minute
- Saturation en oxygène $< 92\%$ sous oxygénothérapie conventionnelle à débit maximal.

D'une manière générale, c'est l'association chloroquine–azithromycine qui a été sujet de controverse, certains pays l'ont adoptée (Chine, Bresil, Japon, Algérie, Tunisie) pour son potentiel anti-infectieux ainsi que pour sa forte disponibilité. [66, 67].

A titre d'exemple, 75% des patients tunisiens recevaient cette association. [89].

En revanche en France, **cette association n'est plus utilisée** suivant plusieurs méta-analyses et essais cliniques stipulant que ces deux molécules n'auraient aucun impact significatif sur la diminution de la mortalité des patients atteints du Covid19 et que les risques d'arythmies cardiaques sont trop importants par rapport au bénéfice anti-infectieux de ces molécules. [69, 70].

Par ailleurs, l'utilisation des antibiotiques tels que l'amoxicilline protégée ou encore les fluoroquinolones est largement répandue dans plusieurs pays, mais c'est l'introduction de la corticothérapie selon le « protocole Recovery » qui a montré ses avantages dans la prévention et la réduction de l'orage inflammatoire au cours de la maladie. [77, 78, 79, 90, 91].

D'autre part, plusieurs molécules sont en cours d'études approfondies dont les anti-interleukines 6 (Tocilizumab), les anti-interleukines 1 (Anakinra), les inhibiteurs de Janus Kinase (Baricitinib – en cours d'essais cliniques), et enfin les immunoglobulines hyperimmunes, sont des candidates à haut potentiel pour le traitement de la Covid19 à ses stades avancés. En effet, introduites dans les 7 jours suivant les symptômes, elles diminueraient significativement les complications et la mortalité et amélioreraient la survie générale. [90, 91].

Ainsi, dans un souci de standardisation de la prise en charge thérapeutique, chaque pays adapte le traitement en fonction des nouvelles données scientifiques, dans l'espoir que les essais cliniques déterminent des cibles spécifiques contre la Covid19.

3. Surveillance :

En intra-hospitalier la surveillance est plus rigoureuse et stricte, une équipe médicale de garde est présente 24h/24 faite de médecins, infirmiers et aides-soignants. [88].

La surveillance se base sur :

- Surveillance clinique : toutes les 6 heures, comportant une prise de température, fréquence cardiaque et respiratoire, conscience, tension artérielle et la saturation en oxygène soit les principales constantes vitales.
- Surveillance biologique : tous les 2 jours, comportant la NFS, CRP, fonction rénale, transaminases, glycémie, ionogramme sanguin.
- Electrocardiogramme : tous les 2 jours.

VI. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

1. Types :

Une étude réalisée faite par l'hôpital Bichat à Paris et le CHU de Bordeaux a permis d'identifier trois types très différents d'évolution clinique de la maladie : [92]

- Le premier type est une présentation clinique frustre, très peu symptomatique, avec évolution spontanée rapidement favorable malgré une forte présence de virus SARS-CoV-2 au niveau nasopharyngé dès le début de la maladie.
- Le deuxième type de présentation comprend deux phases. Avec une phase initiale rassurante et une aggravation secondaire environ 10 jours après le début de la maladie, malgré une diminution de la charge virale au cours de cette période dans les échantillons nasopharyngés.
- Le troisième type est une présentation grave d'emblée évoluant rapidement vers une défaillance multiviscérale avec une charge virale élevée persistante dans les voies respiratoires inférieures et supérieures et la détection de virus dans le plasma, menant au décès. (Il s'agit vraisemblablement du type d'évolution qu'ont subi les patients de notre étude que la grande majorité se trouvait dans un état critique dès l'admission).

Les deux premiers types ont été principalement retrouvés chez des patients jeunes et le troisième chez des sujets âgés. [92]

« Cette étude suggère que l'immense majorité des patients n'ont pas besoin de traitement, souligne le Pr Xavier Lescure (premier auteur de cette étude). Mais elle illustre la nécessité d'identifier rapidement les patients qui pourraient s'aggraver secondairement en fonction d'un terrain particulier ». [92]

2. Complications :

Etant donné que l'ACE2 (récepteur permettant l'entrée du virus dans la cellule) est une protéine largement exprimée dans l'organisme humain, sa présence dans différents organes semble expliquer la variété des tableaux cliniques et des complications liées à la COVID-19. [3, 28, 29, 30, 93]

Ainsi, alors que la plupart des personnes atteintes de COVID-19 ne présentent qu'une forme bénigne ou modérée (40 %) de la maladie, cette dernière s'aggrave chez environ 15 % des patients, imposant un apport en oxygène, et 5 % **présentent un état critique** associé à des complications. [93]

Selon deux études chinoises sur deux série de décès, les principales complications survenues lors de l'hospitalisation étaient : [94, 95]

- **Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)** dans 85.5– 92.9% des cas,
- **Un sepsis** dans 14.3% – 83.1% des cas
- **Une insuffisance cardiaque aigue** dans 28.6% – 44.6% des cas,
- **Une insuffisance rénale aigue** dans 21.4% – 26.5% des cas
- **Une insuffisance hépatique** dans 10.8% – 21.4% des cas
- **Des hémorragies gastro-intestinales** dans 19.2% des cas
- **Une défaillance multi-viscérale** dans 14.3% des cas,
- **Un infarctus du myocarde** dans 7.2% des cas,

Les complications non-respiratoires (insuffisance rénale, cardiaque, hépatique, sépsis) étaient majoritairement retrouvées chez les jeunes adultes de moins de 65 ans, alors que les plus âgés faisaient plus face à l'insuffisance respiratoire aigue. [95, 96]

La Covid-19 est également associée à des **manifestations mentales et neurologiques** variées :

- Le délire
- L'encéphalopathie
- L'agitation
- Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques
- Les Méningo-encéphalites
- Les Troubles de l'odorat ou du goût
- L'Anxiété, dépression
- Les Troubles du sommeil

L'anxiété et la dépression semblent fréquentes chez les individus hospitalisés atteints de COVID-19. Une étude de cohorte menée auprès de patients hospitalisés à Wuhan, en Chine, a ainsi montré que plus de 34 % des personnes avaient des symptômes anxieux et que 28 % présentaient des symptômes dépressifs. [97].

Une série similaire de cas observationnelle menée en France a établi qu'environ 65 % des personnes atteintes de COVID-19 admises en unité de soins intensifs (USI) présentaient des signes de syndrome confusionnel (ou de délire) et 69 % souffraient de signes d'agitation. [98].

Par ailleurs, des cas de **maladie vasculaire cérébrale aiguë** (y compris d'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique) ont été vues dans plusieurs séries de cas en Chine, en France, aux Pays-Bas et aux États-Unis. [99].

Des cas de **syndrome de Guillain-Barré et de méningo-encéphalites** ont également été décrits chez des personnes atteintes de COVID-19. [100].

L'atteinte hépatique est notamment fréquente, l'analyse de la littérature retrouve : Une cytolysse modérée initiale, mais qui est assez fréquente. Avec des formes sévères associant CPK, LDH et myoglobine pouvant faire évoquer une myosite. [101].

Les atteintes cardiaques doivent être recherchées systématiquement telles que les Myocardite, IDM, thrombose, péricardite etc. Deux études importantes menées en Chine sur respectivement 416 et 187 patients ont montré que 20 à 28% des patients avec une troponine élevée à l'entrée auront une mortalité beaucoup plus élevée que ceux avec troponine normale. [102].

3. Causes de Décès :

Les principales causes de décès des patients atteints de la Covid-19 selon la littérature, sont : [50, 94, 96, 103]

- **Insuffisance respiratoire aigue** (désaturation et hypoxie) dans 79 à 87% des cas
- **Embolie pulmonaire** dans 38% des cas
- **Défaillance multi-viscérale** dans 28.9% des cas
- **Etat de choc septique** dans 18.2% des cas
- **Insuffisance cardiaque aigue** dans 2.6 à 14% des cas
- **AVC et troubles neurologiques** dans 3.9% des cas
- **Hémorragies gastro-intestinales** dans 2.6% des cas.

Ces chiffres concordent avec ceux de notre étude, qui retrouve comme causes présumées de décès : l'insuffisance respiratoire aigue dans 89%, l'insuffisance cardiaque aigue dans 6%, le sepsis dans 4% et pour finir, la défaillance multiviscérale dans 1% des cas.

En résumé, les complications liées au COVID-19 dépendent en grande partie de l'état de santé initiale du patient, de ses comorbidités, de son état psychique, car il ne faut pas oublier que le **stress psychique** (anxiété démesurée, agitation, peur) est le moteur primaire des autres complications.

Ainsi, il faudra surtout surveiller les paramètres vitaux, **guetter des signes d'atteinte vasculaire** surtout en cas d'alitement prolongé et administrer une anti-coagulation efficace.

Surveiller régulièrement les fonctions : cardiaque (troponine, ECG), rénale (urée/créat/ionogramme sanguin), hépatique (GOT/GPT/TP) et hématologique (NFS, D-dimères). L'altération d'une ou plusieurs de ces dernières serait annonciatrice d'un mauvais pronostic, leur diagnostic précoce peut faire basculer la situation et peut-être sauver le patient.

Sans oublier le respect des règles d'hygiène et d'asepsie rigoureuse qui à elles seules jouent un rôle primordial dans la diminution de la transmission et le déclenchement des complications surtout que les personnes susceptibles d'arriver ces états critiques sont le plus souvent des personnes âgées dont le statut immunitaire est fortement compromis.

MESURES DE PREVENTION DU COVID19

En ces temps de pandémie, il est impératif de suivre les mesures préventives et les précautions de sécurité émises par les autorités sanitaires pour limiter l'exposition au virus, pour réduire sa propagation et pour donner le temps aux scientifiques de développer soit une thérapie ou un vaccin efficace. Elle se base sur des mesures individuelles et collectives.

I. MESURES ET PREVENTION INDIVIDUELLES :

1. Lavage des mains : premier geste barrière :

Consiste en un lavage simple des mains avec de l'eau et un savon neutre pendant une trentaine de secondes, en frottant les deux paumes puis le dos des mains, les espaces entre les doigts puis sous les ongles pour bien éliminer tous les germes. Se rincer à l'eau et sécher par un essuie-main à usage unique. [104, 105, 106].

Il s'agit de lavages répétés indispensables après tout contact inter-individuel rapproché ou contact avec une personne malade, une surface externe ou encore en cas de manipulation d'objets souillés ou suspects.

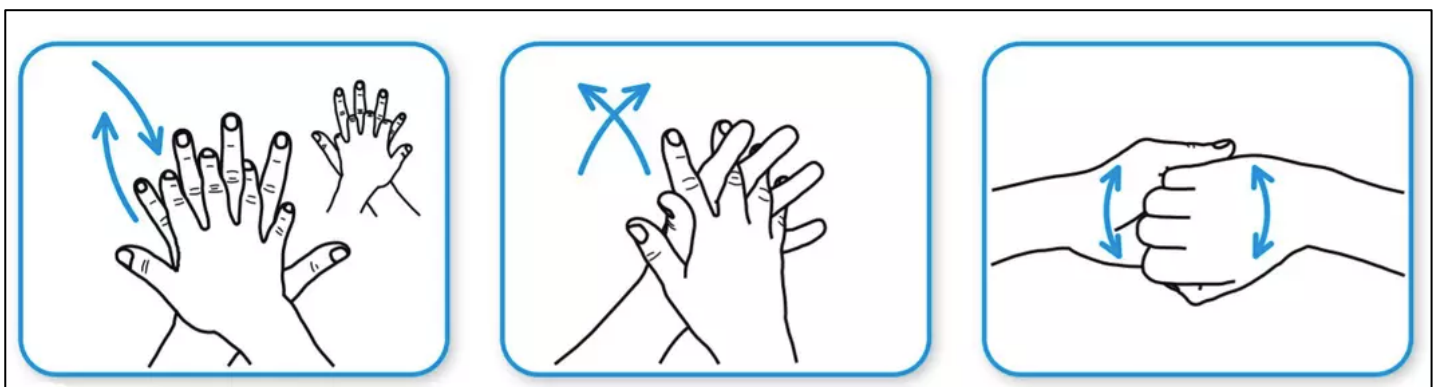


Figure 20. Technique de lavage des mains. [F15].

2. Le port du masque individuel :

Le port de masque s'avère indispensable pour limiter la propagation du SARS-CoV-2 dont la transmission se fait principalement par le biais des gouttelettes.

On distingue 3 types de masques : Le masque médical, l'appareil de protection respiratoire, le masque grand public. [104, 105, 106].

➤ Le masque médical :

Autrement appelé masque chirurgical, représente un outil de protection médical à usage unique qui permet d'éviter la projection de sécrétions des voies aériennes supérieures ou de salive pouvant contenir des agents infectieux transmissibles par voie aérienne ou par les gouttelettes, lors de l'expiration du porteur. [105, 106].

Il contient aussi une couche imperméable qui protège le porteur du masque du risque d'exposition de liquides biologiques.

Lorsqu'il est porté par le soignant, il prévient la contamination du patient et de son environnement (air, surfaces, produits), et quand il est porté par le patient contagieux, il prévient la contamination de l'entourage et de l'environnement de ce dernier.

➤ Le Masque de protection respiratoire :

Il permet de protéger le porteur contre l'inhalation des gouttelettes et des particules en suspension dans l'air. Il existe 3 types de masque de protection respiratoire classés par ordre croissant en fonction de leur efficacité qui dépend en partie de l'efficacité du filtre et de la fuite au visage :

- FFP1 : filtre au moins 80% des aérosols de taille moyenne 0,6 µm
- FFP2 : filtre au moins 94% des aérosols de taille moyenne 0.6 µm
- FFP3 : filtre au moins 99% des aérosols de taille moyenne 0.6 µm [105, 106].

➤ **Le Masque grand publique :**

C'est un masque non médical composé de matériaux de différentes origines comme le tissu et il n'est pas soumis à des tests d'efficacité. [105, 106].

Son efficacité est moindre que celle des masques chirurgicaux et des masques FFP.

3. La distanciation physique

Représente un moyen efficace pour la réduction de la propagation de la maladie durant la pandémie, elle fait intervenir la conscience et le civisme du citoyen dans le respect des mesures barrières. Elle consiste en l'éviction des endroits peuplés, des rassemblements, des contacts avec les sujets vulnérables (sujets âgés etc) et au respect d'une distance de 1 à 2 mètres entre deux personnes. [105, 106].

II. MESURES ET PREVENTION COLLECTIVES :

1. Education et information du citoyen :

L'éducation du citoyen joue un rôle important dans la lutte contre la pandémie du COVID-19. Elle se fait essentiellement par les différents moyens de communication à savoir : les réseaux sociaux, les panneaux de sensibilisation, les publicités, par le biais du personnel médical et paramédical, au niveau des centres de santé, hôpitaux, pharmacies et l'ensemble des espaces publics.

Il est important d'impliquer chaque citoyen dans le respect des mesures barrières. [106].

2. Formation du personnel médical et paramédical :

Une formation du personnel médical sur l'utilisation des équipements de protection, sur le respect de la distanciation sociale ainsi que les protocoles d'habillage et de déshabillage des combinaisons de protection.

Instaurer un système de triage efficace permettant de distinguer les malades présentant une symptomatologie respiratoire avec suspicion du COVID-19 des autres patients et ainsi de les orienter vers une voie distincte. [106].

Mettre en place un circuit bien précis pour chaque situation : patient suspect, patient confirmé, patient stable, patient instable, enfant, adulte, femme enceinte. [106].

3. Nettoyage des surfaces :

Le SARS-CoV-2 est sensible à la plupart des désinfectants usuels ou encore à l'eau de Javel diluée, ainsi le nettoyage des surface est recommandé notamment à domicile et obligatoire au niveau des espaces en commun (ascenseur, supermarchés, hôpitaux, cliniques...). [106].

4. Instauration d'un état d'urgence sanitaire national :

Il consiste en la fermeture des frontières, la restriction de la circulation par des barrages pour limiter la circulation entre les villes ou les quartiers, l'instauration de sanction en cas de non respect des mesures prises dans le cadre de l'état d'urgence. Seuls les déplacements nécessaires, pour le travail, pour des soins de santé ou pour acheter de la nourriture, sur justificatifs téléchargeables sur internet et signature chez les autorités sont autorisés.

La fermeture des commerces non fondamentaux ainsi que des restaurants et cafés.

Ces mesures sont prises dans des conditions exceptionnelles par le conseil ministériel dans le but de limiter au maximum toute propagation du virus. [106].

5. Dépistage massif :

Le dépistage massif de la population permet le diagnostic des porteurs asymptomatique du virus permettant ainsi de casser la chaîne de transmission et de limiter la contamination des patients fragiles et à risque. [106].

6. Vaccination :

Tous les espoirs d'une immunisation reposent sur un vaccin contre le SarsCoV-2, synonyme d'un déconfinement total et de sécurité.

Au 18 février 2021, au moins sept vaccins différents avaient été mis à disposition dans les pays par l'intermédiaire de trois plateformes. La vaccination doit viser en priorité les populations vulnérables dans tous les pays. [107].

Parallèlement, plus de 200 vaccins candidats sont en cours de mise au point, dont plus d'une soixantaine sont en phase de développement clinique. [107].

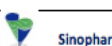
Les vaccins sont une nouvelle arme essentielle dans la lutte contre la COVID-19, mais le fait d'être vacciné ne signifie pas qu'il faut renoncer à toute prudence, prendre des risques et en faire prendre aux autres, notamment parce qu'on ignore encore dans quelle mesure les vaccins protègent non seulement contre la maladie, mais aussi contre l'infection et la transmission.

Au 09 septembre 2021 (*selon le Ministère de la Santé*), le Maroc compte plus de 16 millions de vaccination complète soit plus de 44% de la population et plus de 19.8 millions de vaccination par une seule dose, soit environ 54% de la population. [42].

La campagne de vaccination s'est faite en partenariat avec les laboratoires chinois avec le vaccin « Sinopharm », la société russe R-Pharma avec le vaccin « AstraZeneca », le laboratoire Johnson&Johnson avec le vaccin Janssen et pour finir le vaccin Pfizer-BioNTech.

Le ministère de la Santé a mis à disposition des citoyens, un portail internet comportant l'ensemble des informations liées aux vaccins, l'organisation de la campagne vaccinale, les effets indésirables etc.

Grace aux multiples efforts du gouvernement, le Maroc compte aujourd'hui parmi les dix premiers pays ayant réussi le défi de la vaccination anti-Covid19. [43].

Manufacturer	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*
 康希诺生物 CanSinoBio	Ad5-nCoV	NMPA	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)	✓	✓	Rolling data starting April 2021
Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology	EpiVacCorona	Russian NRA	Peptide antigen	Letter received not EOI. Reply sent on 15/01/2021		
Zhifei Longcom, China	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)	NMPA	Recombinant protein subunit	Response to Second EOI sent 29 Jan 2021. additional information requested.		
IMBCAMS, China	SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)	NMPA	Inactivated	Not accepted, still under initial development		
 Sinopharm / WIBP ²	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)	NMPA	No pre-submission meeting yet			
 NOVAVAX		EMA	No pre-submission meeting yet.	Awaiting decision on submission.		

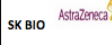
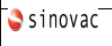
Manufacturer	Name of Vaccine	NRA of Record	Platform	EOI accepted	Pre-submission meeting held	Dossier accepted for review*	Status of assessment**
 Pfizer BIONTECH	BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)	EMA	Nucleoside modified mRNA	✓	✓	✓	Finalized
 AstraZeneca	AZD1222	Core – EMA Non-COVAX	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	Accepted core data of AZ – non-Covax Data for Covax expected in March 2021	Non-Covax Core data. Awaited
 SK BIO AstraZeneca	AZD1222	MFDS KOREA	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	Assessment in progress in conjunction with MFDS
Serum Institute of India	Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)	DCGI	Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.	✓	✓	✓	In progress
 Sinopharm / BIBP ¹	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	✓	In progress
 sinovac	SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated	NMPA	Inactivated, produced in Vero cells	✓	✓	Additional expected end of Feb 2021	
 moderna	mRNA-1273	EMA	mRNA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	✓	✓	Additional data expected on 11 Feb 2021	
 Janssen Infectious Diseases & Vaccines	Ad26.COV2.S	EMA	Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein	✓	✓	Rolling data to EMA – Dec, 29 Jan 2 nd half Feb 2021	Not yet started. Use abridged procedure relying on EMA
 THE GAMALEYA NATIONAL CENTER	Sputnik V	Russian NRA	Human Adenovirus Vector-based Covid-19 vaccine	Additional information submitted	Several meetings held.	Rolling data expected 09 and 15 Feb 2021.	

Figure 21 et 22 . Tableaux décrivant le statut des vaccins selon l'OMS contre le Sars-Cov-2 actualisé au 08/02/2021. [F16].

CONCLUSION

Aujourd'hui, à plus d'un an du début de la pandémie, nous avons pu, grâce à la mobilisation de la communauté scientifique, comprendre et élargir nos connaissances sur la Covid-19. Cette étude s'intègre dans cette optique de **recherche et de partage** et a relevé plusieurs **paramètres déterminants** dans la compréhension et la prise en charge de cette maladie.

Les principaux **facteurs de risque de mortalité** retrouvés sont *l'âge supérieur à 65 ans, le sexe masculin, la présence de comorbidités* dont les plus dangereuses sont le *diabète, l'HTA, les cardiopathies* ou encore *le cancer*. Le cumul de ces dernières augmente le risque de décès, surtout chez les moins de 70 ans.

Plusieurs **signes de sévérité** ont été mis en lumière, leur présence était le plus souvent pourvoyeuse d'un très mauvais pronostic. On énonce d'abord au bilan biologique, *l'augmentation et la non amélioration de la CRP*, pathognomonique des formes critiques, également la *polynucléose neutrophile, la lymphopénie et l'insuffisance rénale*. Aussi, à la TDM thoracique, une *atteinte de plus de 25% du parenchyme pulmonaire* a été fréquemment retrouvée.

Enfin, les principales complications ayant mené au décès étaient, *l'insuffisance respiratoire, l'insuffisance cardiaque, le sepsis, la défaillance multi-viscérale*, ainsi que *l'insuffisance rénale et hépatique*.

Ainsi, la **prise en compte de ces facteurs de risque** doit faire partie intégrante du triage des patients, la **surveillance stricte des signes de gravité** permettra de guetter toute aggravation et la **connaissance de ces complications** aidera à les dépasser.

La prévention et l'anticipation doivent former la pierre angulaire de ce combat, c'est ainsi que notre étude aura contribué à mieux nous armer contre la maladie du siècle, la Covid-19.

RESUME

RESUME

La Covid-19 est aujourd'hui considérée comme la virose émergente la plus importante du siècle. Véritable leçon d'humilité, elle nous rappelle une fois de plus l'impact que peut avoir un micro-organisme sur l'humanité.

Grâce aux moyens techniques et scientifiques déployés par la communauté internationale, on peut maintenant affirmer que le Sars-Cov-2 est un virus qui se transmet principalement par **voie respiratoire**, utilisant **l'enzyme de conversion à l'angiotensine 2** comme récepteur d'entrée dans la cellule. Cette dernière est largement exprimée dans l'endothélium vasculaire, l'épithélium respiratoire, le tissu cardiaque et bien d'autres organes, expliquant la **variabilité des tableaux cliniques**. Mais la **forme respiratoire** reste à ce jour la **plus grave et la plus fréquente**, retrouvée chez plus de 80% des décès. La **RT-PCR** est quant à elle, la technique de référence pour poser le diagnostic en association à la TDM Thoracique.

Cependant cette pneumonie a pour particularités d'être **très agressive** avec un taux de létalité neuf fois supérieur à celui du virus de la grippe et un **taux de létalité hospitalière** (35% au Maroc, 19% en France) trois fois plus élevé que celui de la grippe saisonnière. Elle se démarque également par sa **virulence et sa rapidité d'évolution** avec une **durée d'hospitalisation** des patients décédés d'environ 5 jours contre 7 pour l'épidémie de grippe A en 2008.

C'est alors que notre étude vient apporter sa pierre à l'édifice, en décryptant l'ensemble des caractéristiques des patients décédés du Covid-19 au sein du CHU Hassan II de Fès durant la deuxième vague épidémique au Maroc.

Il s'agissait de 130 patients graves dont l'analyse clinique a permis de mettre en lumière plusieurs **facteurs de risque de mortalité** dont l'**âge supérieur à 65 ans** tous sexes confondus (> 55 ans chez l'homme et > 70 ans chez la femme), le **sexe masculin** (plus de 70% de décès du Covid19 au Maroc était des hommes), ainsi que la **présence de plus de deux comorbidités**, en effet, 90.2 % des décès présentaient au moins une comorbidité et 74% plus de deux. Le cumul des tares augmenterait exponentiellement le risque de décès, surtout chez les moins de 70 ans.

Parmi elles, trois reviennent fréquemment : le **diabète** (chez 55% des décès), l'**HTA** (44%) et la présence d'une **cardiopathie** (34%).

Aussi, nous avons pu mettre en évidence plusieurs **signes de sévérité**, le premier étant la présence d'une **anomalie biologique** (99% des décès avait une biologie perturbée) dont l'**augmentation de la CRP** (92% des décès), la **polynucléose neutrophile** (40%), la **lymphopénie** (32%), l'augmentation des **D-Dimères**, la baisse du **Taux de Prothrombine** et l'**insuffisance rénale**.

Le second est l'**atteinte de plus de 25% du parenchyme pulmonaire** à la TDM thoracique. Certains signes radiologiques seraient également associés à des formes graves, dont les **opacités en verre dépoli**, les **opacités linéaires**, les **foyers de condensation** ou encore l'aspect en « **crazy paving** ».

Ces **signes de gravité** devraient faire partie du **protocole de surveillance** des malades hospitalisés, leur amélioration serait en faveur d'une possible guérison, tout comme l'aggravation indiquerait la survenue de complications graves pouvant conduire au décès.

Les **principales causes de décès** étaient par ordre de fréquence, l'insuffisance respiratoire aigue, l'embolie pulmonaire, la défaillance multiviscérale, le choc septique et l'insuffisance cardiaque aigue.

Pour finir, cette étude nous a permis de mettre en lumière une multitude de données déterminantes dans la lutte contre cette maladie. Mais **l'enjeu mondial** actuel reste la lutte contre la **pandémie** et elle ne peut se faire sans **mesures de prévention individuelles et collectives strictes**, sans l'engagement de tout un chacun, car en se protégeant on protège les autres.

A ce jour (08/10/2021), plus de **20 millions de marocains** sont complètement vaccinés (54.5%) et plus de 2.7 milliards de citoyens dans le monde. C'est grâce à cette conscience citoyenne associée aux progrès de la science que nous pourrons enfin tourner cette page de l'histoire de l'humanité.

ABSTRACT

Covid-19 is now considered as the most important emerging virus of the century. A true lesson of humility, it reminds us once again the impact that a micro-organism can have on humanity.

Thanks to the technical and scientific means deployed by the international community, it can be said that Sars-Cov-2 is a virus that have a respiratory transmission essentially, using the angiotensin-converting enzyme 2 as an entry receptor.

This enzyme is widely expressed in the vascular endothelium, respiratory epithelium, heart tissue and many other organs, explaining the variability of clinical pictures. But the respiratory form remains to this day, the most serious and the most frequent, found in more than 80% of deaths.

RT-PCR, for its part, is the reference technique for making the diagnosis in combination with Thoracic CT.

However, this pneumonia has the particularities of being very aggressive with a case fatality rate nine times higher than the influenza virus, and a hospital case fatality rate (35% in Morocco, 19% in France) three times higher than the seasonal flu. It also stands out for its virulence and rapidity of development with a hospital stay of deceased patients around 5 days compared to 7 days for the influenza A epidemic in 2008.

This is when our study contributes on the scientific researches, by deciphering all the characteristics of the patients who died of Covid-19 within the CHU Hassan II of Fez during the second epidemic wave in Morocco.

It is about 130 serious patients whose clinical analysis revealed several risk factors of mortality, including the age over 65 years for all sexes (> 55 years in men and > 70 years in women), the male sex (more than 70% of Covid19 deaths in Morocco were men), as well as the presence of more than two comorbidities, in fact, 90.2% of the deaths presented at least one comorbidity and 74% more than two. The accumulation of comorbidities would exponentially increase the risk of death, especially for patients under 70 years.

Among them, three recur frequently : diabetes (in 55% of deaths), hypertension (44%) and the presence of heart disease (34%).

Also, we were able to highlight several signs of severity, the first being the presence of biological anomalies (99% of deaths had a disturbed biology) including an increase in C-Reactive Protein (92% of deaths), neutrophilic polynucleosis (40%), lymphopenia (32%), increased D-Dimer, decreased Prothrombin level and renal failure.

The second is damage of more than 25% of the lung parenchyma on chest CT. Some radiological signs are also associated with serious forms, including ground-glass opacities, linear opacities, "crazy paving" condensations.

These signs of severity should be part of the monitoring protocol for hospitalized patients, their improvement would be in favor of a possible cure, just as their worsening would indicate the onset of serious complications that could lead to death. The leading causes of death were, in order of frequency, acute respiratory failure, pulmonary embolism, multiple organ failure, septic shock and acute heart failure.

Finally, this study has enabled us to highlight a multitude of determining data in the fight against this disease. But the current global challenge remains the fight against the pandemic and it cannot be done without strict individual and collective prevention measures, without the commitment of everyone, because by protecting yourself we protect others.

To date (08/10/2021), more than 20 million Moroccans are fully vaccinated (54.5%) and more than 2.7 billion citizens in the world. It is thanks to this civic awareness associated with the progress of science that we will finally be able to turn this page of the history of humanity.

ملخص

يعتبر Covid-19 الآن أهم فيروس ناشئ في القرن. درس حقيقي في التواضع ، فهو يذكرنا مرة أخرى بالتأثير الذي يمكن أن يحدثه الكائن الدقيق على البشرية. بفضل الوسائل التقنية والعلمية التي يستخدمها المجتمع الدولي ، يمكن الآن القول أن سارس كوف 2 هو فيروس ينتقل بشكل رئيسي عن طريق الجهاز التنفسي ، باستخدام إنزيم تحويل الأنجيوتنسين 2 كمستقبل دخول. في الخلية . يتم التعبير عن هذا الأخير على نطاق واسع في البطانة الوعائية ، وظهارة الجهاز التنفسي ، وأنسجة القلب والعديد من الأعضاء الأخرى ، مما يفسر تنوع الصور السريرية. لكن المشكل التنفسي يظل حتى يومنا هذا هو الأكثر خطورة والأكثر شهرة ، حيث يوجد في أكثر من 80٪ من الوفيات. يعتبر RT-PCR ، من جانبه ، التقنية المرجعية لإجراء التشخيص بالاشتراك مع التصوير المقطعي للصدر.

ومع ذلك ، فإن هذا الالتهاب الرئوي يتميز بخصائص كونه شديد العدوانية مع معدل إماتة للحالة أعلى بتسع مرات من معدل الإصابة بفيروس الأنفلونزا ومعدل إماتة حالة في المستشفى (35٪ في المغرب ، و 19٪ في فرنسا) أعلى بثلاث مرات من الإنفلونزا الموسمية. كما تتميز بخطورتها وسرعة تطورها مع الإقامة في المستشفى للمرضى المتوفين لمدة 5 أيام قُبًا مقارنة بـ 7 أيام لوباء الأنفلونزا أ في عام 2008.

هذا عندما تأتي دراستنا للمساهمة في فك رموز جميع خصائص المرضى الذين ماتوا بسبب Covid-19 داخل CHU الحسن الثاني في فاس خلال الموجة الوبائية الثانية في المغرب.

كان هؤلاء 130 مريضًا خطيًا أظهر تحليلهم السريري العديد من عوامل الخطر للوفاة ، بما في ذلك العمر فوق 65 عامًا لجميع الجنسين ، الجنس من الذكور (أكثر من 70٪ من الوفيات الناجمة عن فيروس كوفيد 19 في المغرب كانت من الرجال) ، بالإضافة إلى وجود أكثر من مرضين مصاحبين ، في الواقع ، 90.2٪ من الوفيات ظهرت على الأقل بمرضى مشترك واحد و 74٪ أكثر من اثنين. سيؤدي تراكم العلل إلى زيادة مخاطر الوفاة بشكل كبير ، خاصة بين أولئك الذين تقل أعمارهم عن 70 عامًا.

من بينها ، تتكرر ثلاث حالات منها بشكل متكرر: مرض السكري (في 55٪ من الوفيات) ، وارتفاع ضغط الدم (44٪) ، ووجود أمراض القلب (34٪)

ضيقًا ، تمكنا من تسليط الضوء على العديد من علامات الشدة ، أولها وجود خلل بيولوجي (99٪ من الوفيات كانت بها بيولوجيا مضطربة) بما في ذلك زيادة في بروتين سي التفاعلي (92٪ من الوفيات) ، كثرة النوى العدلات (40٪) ، قلة اللبافويات (32٪) ، زيادة D-Dimer ، انخفاض مستوى البروثرومبين والفشل الكلوي.

والثاني هو إصابة أكثر من 25٪ من جهاز الرئة بالتصوير المقطعي للصدر. مع وجود علامات إشعاعية أخرى ضيقًا بأشكال خطيرة ، بما في ذلك عتامة الزجاج المصنفر ، والتعتيم الخطي ، وبؤر التكثيف أو حتى مظهر "الرصف المجنون".

يجب أن تكون علامات الخطورة هذه نفيًا من بروتوكول المراقبة للمرضى في المستشفى ، وتحسينها بفضل العلاج السريع ، تمامًا كما يشير التدهور إلى ظهور مضاعفات خطيرة يمكن أن تؤدي إلى الوفاة.

وكانت الأسباب الرئيسية للوفاة ، حسب تصنيفها ، هي الفشل التنفسي الحاد ، والانسداد الرئوي ، وفشل الأعضاء المتعددة ، والصدمة التعفننية ، وفشل القلب الحاد

أخيرًا ، مكنتنا هذه الدراسة من إلقاء الضوء على العديد من البيانات المحددة في مكافحة هذا المرض. لكن التحدي العالمي الحالي يظل هو مكافحة الوباء ولا يمكن القيام به بدون تدابير وقائية فردية وجماعية صارمة ، دون التزام الجميع ، لأننا من خلال حماية أنفسنا نحمي الآخرين.

حتى تاريخه (2021/10/8) ، تم تطعيم أكثر من 20 مليون مغربي بالكامل (54.5٪) وأكثر من 2.7 مليار مواطن في العالم. بفضل هذا الوعي المدني المرتبط بتقدم العلم ، سنتمكن أخيرًا من طي هذه الصفحة في تاريخ البشرية.

HOMMAGE NATIONAL

Le 12 décembre 2019, des cas de pneumonies liées à un nouveau coronavirus ont été signalées en Chine. Initialement appelé nCOV-2019 puis rebaptisé SARS-Cov-2, ce virus est à l'origine d'une maladie grave appelée Covid-19.

Comme pour toute crise sanitaire, personne n'en avait prévu l'ampleur, aussi bien quant au nombre d'infectés qu'au nombre de décès que cette maladie engendrera.

En quelques semaines le virus se propagea d'une allure inquiétante avec un taux de létalité qui ne cessera de croître. Ce ne sera qu'après trois mois, que l'Organisation Mondiale de la Santé déclarera la pandémie de Covid-19.

C'est alors que les gouvernements, sans aucunes données concrètes, feront face à une crise sanitaire, économique et sociale sans précédent, avec en première ligne, le personnel de santé qui mettra tout en œuvre pour lutter contre cette pathologie encore non élucidée.

Mais le Maroc n'a pas cédé à la peur, il a été parmi les premiers à mettre en place une stratégie efficace de lutte contre la pandémie. Les entreprises, les ingénieurs, les chercheurs, la grande distribution, sans compter le personnel médical et paramédical, ont uni leurs forces pour le bon déroulement des mesures sanitaires.

C'est cet élan de solidarité qui a poussé la communauté médicale à avancer, à établir un protocole thérapeutique clair et efficient, mis à jour continuellement suivant les connaissances évoluant sur cette maladie.

Cette résilience se doit à un corps soignant totalement dévoué à sa mission. Pour y arriver, beaucoup ont du sacrifié leur vie personnelle, accepter de se priver de leurs familles et enfants, d'autres ont même payé le prix de leur engagement, en donnant leur vie pour sauver celles des autres. Par ce qu'ils n'étaient pas médecins de guerre mais juste des médecins, soucieux de protéger la vie humaine.

Ainsi, nos premières pensées vont vers les familles et les proches des patients décédés du Covid19, à qui nous adressons nos plus sincères condoléances.

Je rends également hommage au personnel médical et paramédical du CHU Hassan II, qui a été exemplaire en terme de gestion, de traitement et de dévouement.

Je rends hommage aux professeurs qui nous ont soutenu, entouré, encadré, au front pendant des mois, oubliant la fatigue, la peur et les heures.

Je rends hommage aux infirmiers, aides-soignants, brancardiers, agents de sécurité qui sans eux l'hôpital ne pourrait fonctionner.

Enfin, je rends hommage à cette grande institution de l'Internat, à ces internes en première ligne des urgences, indéfectibles face au travail, au danger, loyaux envers leur hôpital, fidèles à leur mission : soigner, s'acharner, tout donner et ne jamais laisser tomber.

A tous ces soldats modèles de l'intérêt général, du véritable patriotisme. Vous avez droit à la reconnaissance éternelle.

Mais, rendre hommage à ces professionnels, c'est préparer le Maroc de demain. En travaillant sur notre système de santé, sur notre modèle économique et sur l'éducation et l'enseignement, car et avant tout, une médecine de qualité dépendra toujours des professionnels de santé, de leur engagement et de leur dévouement.

Hommage aux médecins du Maroc, notre fierté.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

LES DECES LIES AU COVID 19 Etude épidémiologique et clinique 1. NOM/PRENOM _____ 2. IDENTIFIANT NATIONAL COVID _____ 3. IP _____ 4. LIEU D'HOSPITALISATION <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ B0 ☐ B1 ☐ B2 ☐ B3 ☐ C0 ☐ C1 ☐ C2 ☐ C3 ☐ D1 ☐ D3	5. DATE D'ADMISSION <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ AOÛT ☐ SEPTEMBRE ☐ OCTOBRE 6. DATE D'ADMISSION _____ 7. DATE DU DECES _____ 8. TEMPS D'HOSPITALISATION <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ < 1 semaine ☐ ENTRE 1 - 2 semaines ☐ > 2 semaines ☐ > 3 semaines ☐ > 1 mois 9. LIEU DU DECES _____ 10. NATIONALITE _____ 11. AGE _____	12. AGE <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ 16 - 25 ans ☐ 25 - 40 ans ☐ 40 - 55 ans ☐ 55 - 70 ans ☐ > 70 ans 13. sexe <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ masculin ☐ Féminin 14. ADRESSE _____ 15. ADRESSE <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ FES ☐ REGIONS DE FES ☐ HORS REGION DE FES 16. PROFESSION _____
17. SYMPTOMES A L'ADMISSION <i>Plusieurs réponses possibles.</i> ☐ FIEVRE ☐ TOUX ☐ GENE RESPIRATOIRE ☐ ANOSMIE ☐ AGUEUSIE ☐ SIGNES DIGESTIFS ☐ ASTHENIE ☐ SIGNES NEUROLOGIQUES ☐ AUTRE 18. SI AUTRE LESQUELS _____ 19. DATE APPARITION SYMPTOMES <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ < 1 semaine ☐ entre 1 - 2 semaines ☐ < 3 semaines 20. DATE APPARITION SYMPTOMES _____ 21. DATE DE 1ere CONSULTATION _____ 22. DATE REALISATION PRELEVEMENT _____	23. CONTACT AVEC PERSONNE COVID19 CONFIRMÉ <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ OUI ☐ NON ☐ NON DOCUMENTÉ 24. DATE CONTACT AVEC PERSONNE COVID19 <i>Plusieurs réponses possibles.</i> ☐ < 1 semaine ☐ entre 1 - 2 semaines ☐ > 2 semaines ☐ non documenté 25. CLASSIFICATION DU CAS <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ IMPORTE ☐ CONTACT ☐ AUTOCHTONE ☐ NON PRECIS 26. 2e PRELEVEMENT REALISE AVANT ADMISSION ? <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ oui ☐ non 27. INTERVALLE ENTRE LES 2 PLVT _____	28. SECTEUR <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ PUBLIC ☐ MILITAIRE ☐ AUTRE 29. SERVICE D'HOSPITALISATION A L'ADMISSION <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ unité isolement COVID 19 ☐ unité de soins intensifs ☐ service de réanimation ☐ autre 30. CLASSIFICATION ETAT CLINIQUE A L'ADMISSION <i>Une seule réponse possible.</i> ☐ ASYMPTOMATIQUE ☐ BENIN (pneumonie légère) ☐ GRAVE (dyspnée, FR > 30, SPO2 < 93%, lésions > 50%) ☐ CRITIQUE (insuffisance respiratoire, choc septique, dysfonction)

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE, DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

31. ATCD

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Maladies respiratoires
☐ cardiopathie
☐ Diabète
☐ HTA
☐ cancer
☐ TABAGIQUE
☐ ALCOOLIQUE
☐ OBESITE
☐ AUTRE
☐ PAS D'ATCD

32. AUTRE ATCD

33. TRAITEMENT PRIS AVANT DIAGNOSTIC HOSPITALIER

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
☐ NON
☐ non documenté

34. TRAITEMENT PRIS AVANT DIAGNOSTIC HOSPITALIER

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ ANTIBIOTIQUES
☐ ANTALGIQUES
☐ ANTI-INFLAMMATOIRES
☐ VITAMINES
☐ ZINC
☐ CHLOROQUINE
☐ AUTRE
☐ non documenté

35. ANOMALIES BIOLOGIQUES

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
☐ NON
☐ NON DOCUMENTE

36. ANOMALIES BIOLOGIQUES

37. RADIO THORAX

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
☐ NON

38. ANOMALIE A LA RADIO THORAX

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
☐ NON
☐ PAS FAITE

39. ANOMALIE A LA RADIO THORAX + DATE

40. TDM THORACIQUE

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
☐ NON

41. ANOMALIE A LA TDM

Une seule réponse possible.

- ☐ RIEN
☐ LESIONS BENIGNES < 10%
☐ LESIONS MODEREES : 10-25%
☐ LESIONS ETENDUES : 25-50%
☐ LESIONS SEVERES : 50%-75%
☐ LESIONS CRITIQUES > 75%
☐ NON FAITE

42. DATE TDM THORACIQUE

43. AUTRE EXAMENS RADIOLOGIQUE

44. PRONOSTIC A L'ADMISSION

Une seule réponse possible.

- ☐ BON
☐ MAUVAIS

45. DATE DE DEBUT TRAITEMENT

46. DELAI ENTRE DEBUT TRAITEMENT ET DEBUT SYMPTOMES

Une seule réponse possible.

- ☐ < 1 semaine
☐ entre 1 - 2 semaines
☐ > 2 semaines
☐ > 3 semaines
☐ > 1 mois

47. TRAITEMENT ADMINISTRE

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ CHLOROQUINE
☐ HYDROXYCHLOROQUINE
☐ AZITHROMYCINE
☐ LEVOFLOXACINE
☐ HBPM
☐ PARACETAMOL
☐ C3G
☐ SOLUMEDROL
☐ IPP
☐ VITAMINES

48. TRAITEMENT ADMINISTRE : POSOLOGIE/DATE

49. EFFETS INDESIRABLES TRAITEMENT

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
☐ NON
☐ non documenté

50. EFFETS INDESIRABLES TRAITEMENT (lequel)

51. EVOLUTION ETAT CLINIQUE

Une seule réponse possible.

- ☐ STATIONNAIRE (mort subite)
☐ ALTERATION ETAT RESPIRATOIRE
☐ ALTERATION ETAT CARDIO-VASCULAIRE
☐ AUTRE

52. EVOLUTION BIOLOGIQUE

Une seule réponse possible.

- ☐ STATIONNAIRE
☐ AGGRAVATION
☐ NON DOCUMENTEE

53. SI AGGRAVATION BIOLOGIQUE LAQUELLE

54. AGGRAVATION RADIOLOGIQUE

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
☐ NON
☐ non documenté

55. AGGRAVATION RADIOLOGIQUE

56. TRANSFERT A UN AUTRE SERVICE

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
☐ NON

57. TRANSFERT A UN AUTRE SERVICE

58. PEC EN REANIMATION

Une seule réponse possible.

- ☐ OUI
☐ NON

59. MOTIF ADMISSION EN REANIMATION

60. DUREE SEJOUR EN REANIMATION

Une seule réponse possible.☐ < 1 semaine☐ 1 - 2 semaines☐ > 2 semaines

61. TRAITEMENT ADMINISTRE EN REANIMATION

62. INTUBATION ?

Une seule réponse possible.☐ OUI☐ NON

63. COMPLICATIONS AYANT CONDUIT AU DECES

64. CAUSE DIRECTE DU DECES

Annexe 2 : Fiche d'investigation des cas de Covid-19

(Ministère de la santé) :

ROYAUME DU MAROC
 Ministère de la Santé
 DIRECTION DE L'EPIDEMIOLOGIE
 ET DE LUTTE CONTRE LES MALADIES



المملكة المغربية
 +٠٧٨٨٤+ ١ ٨٤٧٠٤٥٥
 وزارة الصحة
 +٠٤٠٤٤٠٥+ ١ +٨٤٥٥٤
 مديرية علم الأوبئة و محاربة الأمراض
 +٠٤٥٥٥٠ ١ +٥٤٤٥٤٤٤٤ ٨ ٤٤٥٥٤ ٨ +٤٤٤٤٤٤

Fiche d'investigation des décès par COVID-19

N° d'Ordre du dossier/20.....Région Province

Identifiant National du cas COVID-19 :

Date de l'investigation :

Lieu d'hospitalisation :

Date d'admission à l'hôpital :

Date du décès :

Lieu du décès :

Noms et Signatures :

1 ^{er} investigateur	Médecin	2 ^{ème} investigateur	Médecin	Responsable de l'unité de veille, de sécurité sanitaire et de la santé environnementale
Le Directeur de l'Hôpital		Le Délégué		
Le Directeur Régional				

I. Données Générales				
Nom et prénom :Nationalité :				
Age : ans Si < 1an mois	Sexe : M / _ / F / _ /		Milieu : U / _ / R / _ /	
Adresse :				
Profession :				
II. Informations épidémiologiques et histoire de la maladie				
Signes évocateurs de la maladie avant le diagnostic biologique :	Fièvre / _ /	Toux / _ /	Gêne respiratoire /_ /	Autres à préciser :
Date de l'apparition des symptômes : .../.../.....	Date de première consultation : .../.../.....	Date de réalisation du prélèvement : .../.../.....	Date de l'envoi au laboratoire : .../.../.....	Date de réception du résultat : .../.../.....
Si contact avec une personne COVID-19 confirmé, date du dernier contact :				
Classification du cas :	importé / _ /	Contact / _ /	Autochtone/_ /	Non précis / _ /

Est-ce qu'un deuxième prélèvement a été réalisé avant le diagnostic de confirmation ?

Oui / / Non / /

Si oui, quel est l'intervalle entre les deux prélèvements réalisés ? Nombre de jours :

.....

Secteur : Public / _ / Militaire / _ / Autres / _ /

Service d'hospitalisation à l'admission : Unité d'isolement COVID-19 / _ /

Unité de soins intensifs / _ /

Service de réanimation / _ /

Autres, à préciser

Date d'hospitalisation :

➤ **Classification de l'état clinique à l'admission :**

- **Cas asymptomatique** / _ /

- **Cas Bénin** / _ / (non pneumonie et pneumonie légère)

- **Cas grave** / _ /

(Dyspnée, fréquence respiratoire ≥ 30 / min, saturation en oxygène sanguin $\leq 93\%$, pression partielle d'oxygène artériel par rapport au rapport d'oxygène inspiré < 300 et / ou infiltrats pulmonaires $> 50\%$ dans les 24 à 48 heures)

- **Cas critique** / _ /

(Insuffisance respiratoire, choc septique et / ou dysfonction ou échec d'organes multiples)

- **Critères de gravité (à préciser) :**

.....

➤ **Antécédents :**

- Maladies respiratoires : Tuberculose /__/

autres, à préciser

- Cardiopathies, à préciser

Autres (à préciser)

➤ **Comorbidité :** Diabète /__/ HTA /__/ Cancer /__/ Affections respiratoires chroniques /__/➤ **Traitement pris par le patient avant le diagnostic de COVID-19 :**

- Traitement immunosuppresseur Oui /__/ Non /__/

- Anti-inflammatoire Oui /__/ Non /__/

- Si automédication, à préciser le (les) médicament (s) pris :

.....
.....➤ **Facteurs de risque :** Tabagisme /__/ Alcoolisme /__/ Obésité /__/

Autres :

➤ **Examens complémentaires réalisés :**

Date de réalisation des examens complémentaires :

Bilan biologique :

.....
.....
.....

Bilan radiologique :

Type d'examen : Rx Thorax / _ / TDM / _ / Autres / _ /

Résultat de l'examen radiologique.....

Pronostic initial à l'admission (Si possible) :

.....

III- Prise en charge thérapeutique

➤ Date de début du traitement :

➤ Traitement administré et date dans laquelle ce traitement a été démarré :

- 1^{ère} intention

- Chloroquine : Oui /__/ Non /__/
posologie :Date.....

- Hydroxychloroquine : Oui /__/ Non /__/ posologie :Date

- Azithromycine : Oui /__/ Non /__/ posologie :
Date.....

- 2^{ème} intention :

- Association Lopinavir + Ritonavir :

Oui /__/ Non /__/ posologie :Date

- Antibiothérapie : Amoxicilline + Acide Clavulanique :

Oui /__/ Non /__/ posologie : Date.....

- Moxifloxacin : Oui /__/ Non /__/ posologie : Date

- Levofloxacin : Oui /__/ Non /__/ posologie : Date

- Nébulisation/ O2 : Oui /__/ Non /__/ posologie : Date

- Héparine à bas poids moléculaire : Oui /__/ Non /__/

posologie : Date

Autres, à préciser :

.....

Le patient a-t-il présenté des effets indésirables ? Oui /__/ Non /__/

Si oui, lesquels ?

.....

Date d'apparition de ces effets indésirables

Mesures entreprises :

IV- Evolution (Faits marquants)

-Etat clinique général : Stationnaire (cas de mort subite) / _ /

Altération de l'état général / _ /

Autres, à préciser

-Examen biologique

.....

-Examen radiologique

.....

Transfert à un autre service Oui /_ / Non / _ / lequel ?

Transfert à une autre structure hospitalière Oui /_ / Non / _ /

Si oui, laquelle ?

Raison du transfert :

.....

PEC en réanimation : Oui /_ / Non / _ /

Si oui, date d'admission au service de réanimation.....

Les motifs d'admission en réanimation

Durée de séjour au service de réanimation :

- Assistance respiratoire Oui / _ / Non / _ /
- Traitement administré
.....
- Mesures de réanimation faites.....
.....

Complications : Précisez la (ou les) complication(s) qui ont conduit au décès selon l'ordre chronologique de leur apparition ?

Lieu de survenue du décès	A l'hôpital / _ /	Date et heure	A domicile / _ /	Date et heure
	Service : - Unité d'isolement COVID / _ / - Unité de soins intensifs / _ / - Réanimation / _ /			

Conclusion finale : Causes directes du décès

- 1-
- 2-
- 3-

SOURCES DES FIGURES

- F1 : © Manuel Rosa-Calatrava, Inserm ; Olivier Terrier, CNRS ; Andrés Pizzorno, Signia Therapeutics ; Elisabeth Errazuriz-Cerda UCBL1 CIQLE. VirPath (Centre international de recherche en infectiologie, unité Inserm 1111 – UMR 5308 CNRS – ENS Lyon – UCBL1). Colorisée par Noa Rosa C.
- F2 : © Manuel Rosa-Calatrava, Inserm ; Olivier Terrier, CNRS ; Andrés Pizzorno, Signia Therapeutics ; Elisabeth Errazuriz-Cerda UCBL1 CIQLE. VirPath (Centre international de recherche en infectiologie, unité Inserm 1111 – UMR 5308 CNRS – ENS Lyon – UCBL1). Colorisée par Noa Rosa C.
- F3 : tiré des Coronaviridae – Les coronavirus, d'après le cours de Luis ENJUANES, Departement of Molecular and Cell Biology, CNB, Campus Universidad Autonoma Cantoblanco, Madrid
- F4 : Clinisciences – Test Covid19 CE/IVD qPCR
- F5 : Covid-19 – physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages – V. Bonny A. Maillard C. Mousseaux L. Plaçais et Q. Richier
- F6 : Inserm – Dossier sur le SARS-CoV-2/point sur les connaissances
- F7 : Site officiel de l'OMS – Tracking Sars-Cov2 Variants <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- F8 : Manuel de procédures de veille et de riposte – Covid19 – Ministère de la Santé.
- F9 : Victimes du Covid en France : âge, hommes/femmes, maladies. Anaïs Thiébaux – Mis à jour le 02/09/21.
- F10 : Impact des comorbidités sur les risques de décès et d'hospitalisation chez les cas confirmés de la COVID-19 durant les premiers mois de la pandémie au Québec.

Bureau d'information et d'études en santé des populations – Direction des risques biologiques et santé au travail. Mise à jour 14 décembre 2020.

- F11 : *CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19. Wei-cai Dai, MD, Han-wen Zhang, Juan Yu, MD, PhD, First Published March 4, 2020*
<https://doi.org/10.1177/0846537120913033>
- F12 : *Méthodes diagnostiques du Covid19. Jean-Luc Gala, Omar Nyabi, Jean-François Durant, Nawfal Chibani, Mostafa Bentahir. Mai 2020*
- F13 : *Imagerie thoracique du Covid19. Louvain Medical – Amin Mahsouli, Melissa Grillo, Nadia Amini, Souad Acid, Emmanuel Coche, Benoît Ghaye. Mai 2020.*
- F14 : *11 avril 2020 –infection à sars-cov2 : ce que doit savoir l'hépatogastroentérologue. Philippe Seksik – Hôpital Saint-Antoine, Service de Gastroentérologie et Nutrition*
- F15 : *Tout savoir sur le lavage des mains pour vous protéger de la maladie à coronavirus (covid19) – UNICEF – 25/09/2020.*
- F16 : *Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process –*
https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_08Feb2021.pdf

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Ortenzio. E, Yazdanpanah. Y, Bruno. L. Coronavirus et Covid-19 : du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère. Inserm.fr /2021. Institut National de la santé et de la recherche médicale.
- [2]. Astrid Vabret, Thomas Mourez, Julia Dina, François Freymuth. Coronavirus humains. *Virologie*. 2005;9(4):273–287
- [3]. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. *Rev Med Interne*. 2020;41(6):375–389. doi:10.1016/j.revmed.2020.05.003
- [4]. Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*. 2020;31(619):15–20. doi:10.1016/S0992-5945(20)30178-1
- [5]. Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat/ Sci Rev*. 2020;7(6):1012–1023. doi:10.1093/nsr/nwaa036
- [6]. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. Preprint. *medRxiv*. 2020;2020.03.09.20033217. Published 2020 Mar 13. doi:10.1101/2020.03.09.20033217
- [7]. 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 [COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic]. *Rev Med Interne*. 2020;41(5):308–318. doi:10.1016/j.revmed.2020.04.004

- [8]. Li.Q, Guan.X, Wu.P, Wang.X, Zhou.L, Tong.Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–1207.
- [9]. Lauer S.A, Grantz K.H, Bi.Q, Jones F.K, Zheng Q, Meredith H.R. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020:M20–M0504. DOI : 10.7326/M20–0504
- [10]. To K.K.–W., Tsang O.T.–Y., Leung W.–S., Tam A.R., Wu T.–C., Lung D.C. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 DOI : 10.1016/S1473–3099(20)30196–1. [S1473–3099(20)30196–1]
- [11]. Site officiel de l'Organisation Mondiale de la Santé. Suivi des variants du Sars–Cov–2. <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- [12]. Korber et al. Tracking changes in Sars–Cov–2 Spike : evidence that D614G increases infectivity of the Covid–19 virus. Published by Elsevier Inc 2020, Cell 182, 812–827 August 20, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
- [13]. Site officiel de l'Organisation Mondiale de la Santé. Bulletin Coronavirus n°47. Un point sur les mutations et les variants du SARS–CoV–2 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update47_variants_of_sars-cov-2_fr.pdf?sfvrsn=a1270db7_4.
- [14]. Lauring AS, Malani PN. Variants of SARS–CoV–2. *JAMA*. 2021;326(9):880. doi:10.1001/jama.2021.14181

- [15]. Site officiel des nations unies ONU. Covid-19 : le variant indien présent dans 44 pays et dans toutes les régions du monde.
<https://news.un.org/fr/story/2021/05/1095872>
- [16]. Site officiel de BBC News. Covid-19 501.V2 : nouveau variant du coronavirus détecté en Afrique du Sud. Publié de le 22/12/2020
- [17]. A. Blaize. Variant Covid : en France, Omicron, Delta, Mu, liste. *Santé. Journal des Femmes*. Mis à jour le 14/12/2021.
- [18]. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 DOI : 10.1038/s41586-020-2196-x.
- [19]. Zhao J., Yuan Q., Wang H., Liu W., Liao X., Su Y. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 DOI : 10.1093/cid/ciaa344
- [20]. Guo L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 DOI : 10.1093/cid/ciaa310.
- [21]. Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-1589
- [22]. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720
- [23]. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in Patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 DOI : 10.1111/jth.14830.

- [24]. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 DOI : 10.1111/jth.14888
- [25]. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Merdji H. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020:21.
- [26]. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506
- [27]. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-422
- [28]. Lamers M.M., Beumer J., van der Vaart J., Knoops K., Puschhof J., Breugem T.I. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science.* 2020 DOI : 10.1126/science.abc1669.
- [29]. Changeux J-P, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *C R Biol.* 2020 Jun 5;343(1):33-39. doi: 10.5802/crbiol.8. PMID: 32720486.
- [30]. Li Y.-C., Bai W.-Z., Hashikawa T. Response to Commentary on “The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients”. *J Med Virol.* 2020 DOI : 10.1002/jmv.25960
- [31]. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo F.X., Chong M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612-1614. DOI : 10.1001/jama.2020.4326.

- [32]. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.-X., Tang F., Zhu H.-Y. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 DOI : 10.1016/j.kint.2020.04.003. [S0085-2538(20)30369-0]
- [33]. Aghagoli G., Gallo Marin B., Soliman L.B., Sellke F.W. Cardiac involvement in COVID-19 patients: risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg.* 2020 [jocs.14538]
- [34]. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069
- [35]. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417-1478
- [36]. Yang J.-K., Lin S.-S., Ji X.-J., Guo L.-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47:193-199
- [37]. Bouaziz J.D., Duong T., Jachiet M., Velter C., Lestang P., Cassius C. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 DOI : 10.1111/jdv.16544
- [38]. Navel V., Chiambaretta F., Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 DOI : 10.1016/j.ajoc.2020.100735.
- [39]. Site officiel du Ministère de la Santé du Maroc. Covid-19 : instruction pour les certifications de décès.

- [40]. O'Brien.K, St-Jean.M, Wood.P, Willbond.S, Phillips.O, Currie.D, Turcotte.M. Comorbidités liées aux décès impliquant la COVID-19 au Canada. *StatCan*. Publié le 16 novembre 2020.
- [41]. Pr Mrabet.M. Les mesures en épidémiologie. Site de la Faculté de médecine de Rabat. 2014.
- [42]. Site Officiel de la Banque Mondiale. Lits d'hôpital (pour 1000 personnes). <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SH.MED.BEDS.ZS?end=2019&start=2019&view=map>
- [43]. Site officiel du Ministère de la Santé du Maroc. Bulletins épidémiologiques des mois d'aout / septembre / octobre 2020.
- [44]. Mahut.F. Mise à jour officielle des statistiques de la Covid-19 à travers le monde. *Coronavirus Statistiques*. <https://www.coronavirus-statistiques.com/a-propos/>
- [45]. Thiébaux.A. Victimes du Covid en France : âge, hommes/femmes, maladies. *Sante.JournalDF*. 2021.
- [46]. Jenik.C. Hommes et femmes, inégaux face au coronavirus – COVID-19. *Statista*. 2 juil. 2021. <https://fr.statista.com/infographie/21404/part-hommes-et-femmes-morts-coronavirus/>
- [47]. Ordioni. N. La surmortalité masculine au Covid-19: quelques hypothèses interprétatives. *Regards de Chercheurs – Université de Toulon*. 29 sep 2020.
- [48]. Fuhrman.C. Surveillance épidémiologique de la multimorbidité – Revue bibliographique. *Santepubliquefrance*. 7 jun 2019.
- [49]. Site officiel de l'Institut National de la Santé publique du Québec. Impact des comorbidités sur les risques de décès et d'hospitalisation chez les cas confirmés de la COVID-19 durant les premiers mois de la pandémie au Québec. Mise à jour 14 décembre 2020.

- [50]. Palmieri L, Vanacore N, Donfrancesco C, Lo Noce C, Canevelli M, Punzo O, Raparelli V, Pezzotti P, Riccardo F, Bella A, Fabiani M, D'Ancona FP, Vaianella L, Tiple D, Colaizzo E, Palmer K, Rezza G, Piccioli A, Brusaferro S, Onder G; Italian National Institute of Health COVID-19 Mortality Group. Clinical Characteristics of Hospitalized Individuals Dying With COVID-19 by Age Group in Italy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Sep 16;75(9):1796–1800. doi: 10.1093/gerona/glaa146. PMID: 32506122; PMCID: PMC7314182.
- [51]. Lee.N, Choi.K.W, Chan.P, Hui.C, Lui.G, Wong.C. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax* 2010;65:510e515. doi:10.1136/thx.2009.130799
- [52]. Garnier.M. Coronavirus : symptômes par ordre d'apparition, diagnostic, traitement – Tout ce qu'il faut savoir. *Doctissimo*. Mis à jour le 18/01/2021.
- [53]. Wang, K., Qiu, Z., Liu, J. *et al*. Analysis of the clinical characteristics of 77 COVID-19 deaths. *Sci Rep* 16384 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73136-7>
- [54]. Gala.J.L, Nyabi.O, Durant.J.F, Chibani.N, Bentahir.M. Méthodes diagnostiques du Covid19. *Louvain Medical*. Mai 2020
- [55]. El azhari.M.H. Manifestations ORL au cours du Covid-19. thèse pour le doctorat en médecine de la faculté de médecine Mohamed V – Rabat. Publiée en 2021
- [56]. Ketfi A, Chabati O, Chemali S, et al. Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires. *Pan Afr Med J*. 2020;35(Suppl 2):77. Published 2020 Jun 15. doi:10.11604/pamj.supp.2020.35.2.23807
- [57]. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease

- 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020:e200994. DOI : 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [58]. Mahsouli.M, Grillo.M, Amini.N, Acid.S, Coche.E, Ghaye.B. Imagerie thoracique du Covid19. *Louvain Medical.* Mai 2020.
- [59]. Dai WC, Zhang HW, Yu J, Xu HJ, Chen H, Luo SP, Zhang H, Liang LH, Wu XL, Lei Y, Lin F. CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID–19. *Can Assoc Radiol J.* 2020 May;71(2):195–200. doi: 10.1177/0846537120913033. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129670; PMCID: PMC7140975.
- [60]. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, Lee JCY, Chiu KW, Chung TW, Lee EYP, Wan EYF, Hung IFN, Lam TPW, Kuo MD, Ng MY. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID–19. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E72–E78. doi: 10.1148/radiol.2020201160. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32216717; PMCID: PMC7233401.
- [61]. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, Schluger NW, Volpi A, Yim JJ, Martin IBK, Anderson DJ, Kong C, Altes T, Bush A, Desai SR, Goldin J, Goo JM, Humbert M, Inoue Y, Kauczor HU, Luo F, Mazzone PJ, Prokop M, Remy–Jardin M, Richeldi L, Schaefer–Prokop CM, Tomiyama N, Wells AU, Leung AN. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID–19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest.* 2020 Jul;158(1):106–116. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.003. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32275978; PMCID: PMC7138384.
- [62]. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, *et al.* Correlation of Chest CT and RT–PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID–19) in China: A Report of

- 1014 Cases. Radiology. 2020 Feb 26 : 200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
- [63]. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, *et al*. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. J Thorac Imaging. 2020 Apr 28. doi: 10.1097/RTI.0000000000000524. Epub ahead of print. PMID: 32324653.
- [64]. Site Officiel de la Haute Autorité de Santé (HAS) – France. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 – Place du scanner thoracique. avril 2020 – Mise à jour novembre 2020 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponse_rapide_covid-19_indication_tdm_mel2.pdf
- [65]. Site officiel de la Société Française de Radiologie. Epidémie de COVID-19 : compte-rendu structuré. Mars 2020. SFR. <http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/nws/News/2020/20200316-155630>.
- [66]. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32074550.
- [67]. Gautret P, Lagier JC, Parola P, *et al*. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- [68]. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Mar;30(3):269–271. doi:

10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020029; PMCID: PMC7054408.

- [69]. Site Officiel du Haut Conseil de Santé publique (HCSP) – France. Avis relatif à l'usage des anti-infectieux dans le covid19. 18 mai 2020. https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20200518_corsarcovrechsurlusadesantinf.pdf
- [70]. Site officiel de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. La chloroquine ou l'hydroxychloroquine sont-elles efficaces pour prévenir ou traiter l'infection par covid-19. Dernière mise à jour le 15 février 2021. <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1094-la-chloroquine-ou-l-hydroxychloroquine-sont-elles-efficaces-pour-prevenir-ou-traiter-l-infection-par-coronavirus>
- [71]. Al-Bari MA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1608–21. doi: 10.1093/jac/dkv018. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25693996; PMCID: PMC7537707.
- [72]. Karampela I, Dalamaga M. Could Respiratory Fluoroquinolones, Levofloxacin and Moxifloxacin, Prove to be Beneficial as an Adjunct Treatment in COVID-19? *Arch Med Res.* 2020 Oct;51(7):741–742. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.06.004. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32546446; PMCID: PMC7275144.
- [73]. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, Lode H, Welte T, Zabel P. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(3):147–155.

- [74]. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID–19. *N Engl J Med*. 2020. May 7;382(19):1787–1799.
- [75]. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, Mo X, Wang J, Wang Y, Peng P, Chen X, Hong W, Xiao G, Liu J, Zhang L, Hu F, Li F, Zhang F, Deng X, Li L. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID–19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med (N Y)*. 2020 Dec 18;1(1):105–113.e4. doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001. Epub 2020 May 19. PMID: 32838353; PMCID: PMC7235585.
- [76]. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, lowdose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID–19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *MedRxiv*. 2020 doi.org/10.1101/2020.03.06.200
- [77]. Chkili.M. Organisation du pôle anesthésie–réanimation de l’HMIMV face à la pandémie Covid–19. Thèse de doctorat de la faculté de médecine de Rabat. 2021.
- [78]. University of Oxford. Recovery. Randomised evaluation of COVID–19 therapy. *Clinical Trials.gov*. 2020–2021 ; www.recoverytrial.net/
- [79]. C. Andrejak, C. Berr, C, Cazorla, C. Chidiac. Utilisation de la dexaméthasone et d’autres corticoïdes dans le Covid–19. *Haut Conseil de la santé Publique France*. Publié le 02/22/2020.
- [80]. Pinzon.M.A, Ortiz.S, Hloguin.H, Betancur.J.F, Arango.D.C, Laniado.H, Arias.C, Munoz.B, Quiceno.J, Jaramillo.D, Ramirez.Z. Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid–19 pneumonia. *PLoS ONE*. May 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252057>

- [81]. Susen.S, Ambroise.C, Godon.A, Mansour.A, Garrigue.D, Nguyen.P, Godier.A, Albaladejo.P, Gruel.Y. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thromboembolique lors d'une infection par le coronavirus (covid-19) et surveillance de l'hémostase. *Société Française d'anesthésie et de réanimation*. 2020.
- [82]. Site officiel du Ministère de la santé du Maroc. Nutrition durant la période du Covid19 – guide de questions réponses à l'usage des professionnels de la santé.
- [83]. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients* 2020;12(8):2358
- [84]. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *Jama* 2020 Sep 1;3(9):e2019722. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722
- [85]. Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement. AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9620 – Vitamine D, Zinc et Covid-19. Conseil Supérieur de la Santé. Bruxelles: CSS; 2021.
- [86]. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Coronavirus : le paracétamol reste le premier choix en cas de fièvre et de douleur. – AFMPS – 16/03/2020.
- [87]. J.P Frat et J.D Ricard. Oxygénothérapie (chapitre 58 du traité complet). *Réanimation – Elsevier Masson*. 2012.
- [88]. Site officiel du Ministère de la santé du Maroc. Covid-19 et infection au Sars-Cov-2 – Manuel de procédures de veille et de riposte. Version Avril 2021

- [89]. Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D, Akrouit I, Ammar J, Hamdi B, Added F, Hantous S, Hamzaoui A. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med.* 2020 Apr; 98(4):261–265.
- [90]. J.Shang. The Treatment and Outcomes of Patients with COVID–19 in Hubei, China: A Multi–Centered, Retrospective, Observational Study. *Preprints SSRN.* 2020. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3546060>
- [91]. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID–19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020 Dec 15;889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33053381; PMCID: PMC7548059.
- [92]. The lancet infectious Diseases. Description clinique des cinq premiers cas de Covid19 identifiés en France et en Europe. *Inserm* 02/04/2020. <https://presse.inserm.fr/publication-dune-etude-dans-la-revue-the-lancet-infectious-diseases-portant-sur-les-cinq-premiers-cas-de-covid-19-identifies-en-france-et-en-europe-entre-le-24-et-le-29-janvier-2020/38931>
- [93]. Site officiel de l'Organisation Mondiale de la Santé. Prise en charge clinique de la Covid19. Orientations provisoires 27/05/2020 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332437/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-fre.pdf>
- [94]. Hu, J., Zhang, Y., Wang, W. *et al.* Clinical characteristics of 14 COVID–19 deaths in Tianmen, China: a single–center retrospective study. *BMC Infect Dis* 2021, 88 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05770-z>
- [95]. Yao, T., Gao, Y., Cui, Q. *et al.* Clinical characteristics of a group of deaths with COVID–19 pneumonia in Wuhan, China: a retrospective case series. *BMC Infect Dis* 20, 695 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05423-7>

- [96]. Palmieri L, Vanacore N, Donfrancesco C, Lo Noce C, Canevelli M, Punzo O, Raparelli V, Pezzotti P, Riccardo F, Bella A, Fabiani M, D'Ancona FP, Vaianella L, Tiple D, Colaizzo E, Palmer K, Rezza G, Piccioli A, Brusaferro S, Onder G; Italian National Institute of Health COVID-19 Mortality Group. Clinical Characteristics of Hospitalized Individuals Dying With COVID-19 by Age Group in Italy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Sep 16;75(9):1796–1800. doi: 10.1093/gerona/glaa146. PMID: 32506122; PMCID: PMC7314182.
- [97]. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- [98]. 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*; 2020 Jun 4;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597. Epub 2020 Apr 15.
- [99]. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Apr 10. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
- [100]. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5. Epub 2020 Apr 1.
- [101]. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver : little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;5(6):529–530. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4. Epub 2020 Mar 20.
- [102]. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus

Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

- [103]. Ao-Xiang Guo, Jia-Jia Cui, Qian-Ying OuYang, Li He, Cheng-Xian Guo, Ji-Ye Yin. The clinical characteristics and mortal causes analysis of COVID-19 death patients. *MedRxiv.* 2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.12.20062380>
- [104]. Site Officiel de l'UNICEF. Tout savoir sur le lavage des mains pour vous protéger de la maladie à coronavirus (covid19) – UNICEF – 25/09/2020.
- [105]. Site officiel de l'INRS – Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail. Masques de protection respiratoire et risques biologiques. Mis à jour le 28/04/2021 ; <https://www.inrs.fr/risques/biologiques/faq-masque-protection-respiratoire.html>
- [106]. El Bahri.L. Covid-19 et système cardiovasculaire. Thèse pour le Doctorat de médecine – faculté de médecine Mohamed V de Rabat. 2021.
- [107]. Site Officiel de l'Organisation Mondiale de la Santé – Vaccins contre la Covid-19. <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>



أطروحة رقم 22/028

سنة 2022

الوفيات المرتبطة بفيروس كورونا ١٩ دراسة وبائية وتشخيصية وعلاجية

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/02/04

من طرف

السيدة سلمى بنيس نشب
المزودة في 16 نونبر 1995 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

كوفيد 19- متلازمة الضائقة التنفسية الحادة الوخيمة (سارس)-PCR- وفاة

اللجنة

الرئيس	السيد محمد الشاوي الفائز أستاذ في جراحة الأعصاب
المشرف	السيد عبد اللطيف أوديدي أستاذ في جراحة الأنف والأذن والحنجرة
أعضاء	السيد خالد شكور أستاذ في علم التشريح
	السيد كريم نظور أستاذ مبرز في جراحة الأنف والأذن والحنجرة
	السيد ياسين الوادوني أستاذ في الجراحة الصدرية