



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

Année 2021

Thèse N° 138

**Profil épidémiologique, clinique et biologique  
des patients COVID-19 hospitalisés au CHR Hassan II  
d'Agadir**

**THÈSE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/07/2021

PAR

**Mr. Abdessamad DAOUI**

Né le 30 Septembre 1994 à Taroudant

**Médecin interne au CHU d'Agadir**

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

**MOTS-CLÉS**

Covid 19 – SARS-CoV –2– Maroc – Diagnostic – Traitement – Evolution

**JURY**

<b>Mme. M. ELKHAYARI</b>	<b>PRESIDENT</b>
Professeur de Réanimation Médicale	
<b>Mme. H. SERHANE</b>	<b>RAPPORTEUR</b>
Professeur de Pneumo- phtisiologie	
<b>Mme. N. SORAA</b>	} <b>JUGES</b>
Professeur de Microbiologie-Virologie	
<b>Mme. L. ADARMOUCH</b>	
Professeur de Médecine Communautaire	

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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

الأحقاف: 15





# Serment d'Hippocrate

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

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

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

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

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

*Les médecins seront mes frères.*

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

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

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

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**



***LISTE DES PROFESSEURS***



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

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

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale

BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	ROCHDI Youssef	Oto-rhino laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI	Gynécologie-

		Abderraouf	obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL AMRANI Moulay	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie -

Driss			Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio-vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAIHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAIJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILAUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie

DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

**LISTE ARRETEE LE 01/02/2021**



# ***DÉDICACES***



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,  
Mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...  
Aussi, c'est tout simplement que...*



*Je dédie cette thèse ...* 

الله

*A mon Dieu, le tout puissant !  
Au seigneur le tout généreux !  
Au miséricordieux, le très clément !  
C'est à Dieu que je dois ce succès aujourd'hui,  
à lui soit la gloire.*

*A la mémoire de mes grands-pères Mohammed DAOU, Lahcen  
HAFFADI et ma grand-mère Yamna bent LAHCEN*

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mon grand  
amour et ma profonde affection.*

*Puissent vos âmes reposer en paix éternelle.*

*Que Dieu, le tout-puissant, vous accueille dans son éternel paradis.*

*A mon cher père Mr. Brahim DAOU*

*A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenu toute ma  
vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Tous les mots du  
monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la  
profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices  
que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Ce  
modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la concrétisation de tes  
grands efforts et tes immenses sacrifices ! Puisse Allah, te protéger de tout  
mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse  
vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*A ma chère mère Mme. Saadia HAFFADI*

*Aucune parole ne peut être dite à sa juste valeur pour exprimer mon  
amour et mon attachement à toi. Tes prières ont été pour moi d'un grand  
soutien au cours de ce long parcours. Tu m'as toujours donné de ton temps,  
de ton énergie, de la liberté, de ton cœur et de ton amour. En ce jour j'espère  
réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce  
que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait  
pour moi. Qu'Allah, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour  
que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin....*

" بعض الديون يصعب تسديها "

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْنِي  
كَمَا رَحِمْتَ رَبِّي

2014

*A mon cher frère Mr. KHalid DAOUI et sa famille*

*Pour ton amour et ton immense soutien, Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et mon attachement. Tu es ce que la vie offre de meilleur : un ami irremplaçable, frère mais surtout un second père! Je te souhaite beaucoup de bonheur, de santé et de réussite. Que Dieu nous unit pour toujours.*

*A ma chère sœur Mme. Nadia DAOUI et sa famille*

*Je t'ai toujours considéré comme une seconde mère .Merci pour ta tendresse, ta serviabilité, et ton soutien. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.*

*A ma chère sœur Mme. Hasna DAOUI*

*Avec qui j'ai partagé mon enfance . Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.*

*A ma sœur Mme .Bouchra DAOUI*

*Pour ton immense soutien surtout moral! Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond respect à mon père !....*

*À ma famille paternelle et maternelle*

*Je vous dédie tous ce travail pour votre soutien, amour et encouragements. Vous trouvez dans ce travail, l'expression de mon amour en vous souhaitant beaucoup de bonheur. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.*

*A mes amis (e) : Amine Abdellaoui , Mohammed Soussi , Hamza Lag  
Farah Boutaggount , Ayoub Lekhlifi , Sofia Aghiouss , Sara Mouhmouh  
Youssef Hadzine , Rania Dassoufi , Zakaria Dahmani , Soufiane  
Berrichou, Rachid Lahouidri ...*

*Merci pour les moments de joie, les rires et les liens conviviaux qui  
nous unissent.*

*Vous êtes formidables chers amis !*

*A l'équipe d'ophtalmologie du CHU-CHR d'Agadir :*

*Mon maître : Pr Moulay Omar MOUSTAINE*

*Mes seniors : Dr. Idrissi, Dr. Houdaigui , Dr. Izili*

*Mes collègues : Dr Nassaf, Dr Belmekia, Dr Frarchi, Dr Azemmour  
Je vous remercie pour l'excellent accueil qui m'a été réservé, la qualité de  
l'accompagnement dont j'ai bénéficié, pour tous les bons moments qu'on a  
partagés, je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*A la 1ère promotion des internes d'Agadir, à tout Amiagien et à mes  
collègues de la FMPM*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de  
mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.*

*Je vous souhaite un très bon parcours et une vie pleine de joie et de  
bonheur.*

*A tous mes professeurs et maîtres qui m'ont imbibé de leur  
Savoir.*

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

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

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à  
l'élaboration de ce travail.*



# ***REMERCIEMENTS***



*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE*

*PROFESSEUR MINA ELKHAYAR*

*Professeur de l'enseignement supérieur en réanimation médicale  
au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. J'ai eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal, de votre sagesse et votre bonté. Veuillez, cher maître trouver dans ce modeste travail l'expression de ma haute considération.*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE*

*PROFESSEUR HIND SERHANE*

*Professeur de l'enseignement supérieur agrégé en pneumo-phthysiologie  
au CHU d'Agadir*

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger notre travail et en nous consacrant de votre temps précieux pour parfaire cette tâche. Nous vous sommes très reconnaissants pour la qualité de votre encadrement, pour votre grande disponibilité, et pour votre aide dans la réalisation de ce travail. Que votre sérieux, votre rigueur, vos nobles qualités humaines soient pour nous le meilleur exemple à suivre.*

*Veuillez trouver, cher Maître, dans ce travail ; L'expression de nos remerciements et de notre grande estime.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*

*PROFESSEUR NABILA SORAA*

*Professeur de l'enseignement supérieur en microbiologie et virologie  
au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites  
en acceptant de juger ce travail. Je tiens à vous exprimer ma profonde  
gratitude pour la bienveillance et la simplicité avec lesquelles vous  
m'avez accueilli.*

*Que cette thèse soit le témoignage de notre profond respect, notre  
reconnaissance et nos chaleureux remerciements.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE*

*PROFESSEUR LATIFA ADARMOUCH*

*Professeur de l'enseignement supérieur agrégé en médecine  
communautaire au CHU Mohammed VI de Marrakech*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire part de cet honorable jury  
et je vous remercie de la confiance que vous avez bien voulu m'accorder.  
Je vous prie d'accepter le témoignage de ma reconnaissance et l'assurance  
de mes sentiments respectueux.*

### REMERCIEMENTS PARTICULIERS

*Dans cette crise, il est bien évident que le soutien aux équipes qui interviennent quotidiennement et depuis le début de cette situation critique est essentiel.*

*Merci aux soldats de la blouse blanche ; les soldats de première ligne contre la COVID-19. Sans oublier l'ensemble des acteurs mobilisés et impliqués dans cette crise inédite : à nos forces de l'ordre, à nos sapeurs-pompiers, à nos responsables, à toutes les personnes qui poursuivent leur travail pour nourrir notre pays : agriculteurs, conducteurs, commerçants...*

*A tout marocain ayant respecté les mesures de distanciation sociale et le confinement malgré ses dégâts socio-économiques lourds, pour combattre cette situation sanitaire critique.*



***FIGURES & TABLEAUX***



## Liste des figures :

- Figure 1** : Répartition des patients selon les tranches d'âge .
- Figure 2** : Répartition des patients selon le genre .
- Figure 3** : Répartition des patients selon la notion de contact .
- Figure 4** : Répartition des patients selon le lieu d'habitat .
- Figure 5** : Répartition des patients selon le niveau socioéconomique .
- Figure 6** : Répartition des patients selon le niveau d'étude.
- Figure 7** : Répartition des patients selon la présence ou l'absence de la symptomatologie.
- Figure 8** : Distribution des signes fonctionnels chez les patients symptomatiques .
- Figure 9** : Topographie des lésions chez les patients COVID-19 .
- Figure 10** : Répartition de l'extension des lésions chez les patients COVID-19 .
- Figure 11** : Répartition mondiale de la COVID-19 .
- Figure 12** : La courbe épidémique au Maroc du 2 mars au 21 septembre .
- Figure 13** : Aspect des particules infectieuses des coronavirus .
- Figure 14** : Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus classe A (HCoV-OC43) .
- Figure 15** : Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication .
- Figure 16** : Evolution des coronavirus et réservoirs animaux .
- Figure 17** : Mécanismes physiopathologiques du SARS-CoV-2 .
- Figure 18** : Mécanismes suspectés dans la réaction immunitaire dans l'infection du SARS- CoV-2 .
- Figure 19** : Ecouvillon et sites des prélèvements respiratoires pour RT-PCR .
- Figure 20** : Détection qualitative des IgG et des IgM du SARS-CoV-2 (Test sérologique rapide) .
- Figure 21** : Exemple de test rapide antigénique .
- Figure 22-23-24** : Aspects scannographiques du covid dans la littérature.
- Figure 25** : Résultats de l'étude de Gautret et al (traitement des patients COVID-19) .

## Liste des tableaux:

<b>Tableau I</b>	: Valeurs de référence utilisées dans l'interprétation des résultats biologiques .
<b>Tableau II</b>	: Répartition des patients selon les antécédents (par ordre de fréquence) .
<b>Tableau III</b>	: Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation .
<b>Tableau IV</b>	: Signes fonctionnels respiratoires chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence) .
<b>Tableau V</b>	: Signes fonctionnels digestifs chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence) .
<b>Tableau VI</b>	: Signes fonctionnels neurosensoriels chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence) .
<b>Tableau VII</b>	: Distribution des signes généraux chez les patients symptomatiques (par ordre de fréquence) .
<b>Tableau VIII</b>	: Données de l'examen clinique des patients COVID-19 .
<b>Tableau IX</b>	: Répartition des signes de détresse respiratoire présents chez les patients COVID-19 .
<b>Tableau X</b>	: Résultats de la numération formule sanguine .
<b>Tableau XI</b>	: Anomalies biologiques constatées de la numération formule sanguine (par ordre de fréquence).
<b>Tableau XII</b>	: Résultats de la CRP, ferritine et LDH avec les anomalies biologiques constatées.
<b>Tableau XIII</b>	: Résultats des transaminases hépatiques .
<b>Tableau XIV</b>	: Distribution des transaminases hépatiques chez les patients par rapport à la normale.
<b>Tableau XV</b>	: Résultats de l'urée et la créatinine plasmatiques .
<b>Tableau XVI</b>	: Résultats de l'ionogramme sanguin et de la glycémie à jeun .
<b>Tableau XVII</b>	: Lésions scanographiques présentes (par ordre de fréquence) .
<b>Tableau XVIII</b>	: Profil des patients transférés en réanimation .
<b>Tableau XIX</b>	: Profil des patients décédés .
<b>Tableau XX</b>	: Tableau récapitulatif des principaux résultats .
<b>Tableau XXI</b>	: Classification et taxonomie, ainsi que le génome et la taille des coronavirus humains.
<b>Tableau XXII</b>	: Caractéristiques épidémiologiques des cas COVID-19 selon différentes études.
<b>Tableau XXIII</b>	: Pourcentage des patients ayant une notion de contact selon différentes études .
<b>Tableau XXIV</b>	: Tableau comparatif des signes fonctionnels respiratoires selon différentes études .



***ABRÉVIATIONS***



## Liste des abréviations:

<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé.
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique.
<b>RT-PCR</b>	: Reverse Transcription-Polymerase chain reaction
<b>Ig</b>	: Immunoglobulin
<b>SARS-CoV-2</b>	: Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2.
<b>nCoV-2019</b>	: Nouveau Coronavirus 2019.
<b>MERS-CoV</b>	: Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient.
<b>H-CoV</b>	: Human Coronavirus.
<b>NSP2</b>	: Non-structural protein 2.
<b>NSP3</b>	: Non-structural protein 3.
<b>RBD</b>	: Receptor-Binding Domain.
<b>SDRA</b>	: Syndrome de détresse respiratoire aigu.
<b>NF kB</b>	: Nuclear factor-kappa B
<b>PRR</b>	: Pattern recognition Receptor.
<b>PNN</b>	: Polynucléaire neutrophilie.
<b>RAAS</b>	: Système rénine angiotensine aldostérone.
<b>ACE 2</b>	: L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Saturation pulsée en oxygène.
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme.
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine.
<b>CRP</b>	: C réactive protein.
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase.
<b>ASAT</b>	: Aspartate aminotransférase.
<b>ALAT</b>	: Alanine aminotransférase.
<b>ADH</b>	: Hormone antidiurétique.
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay.
<b>LBA</b>	: Lavage broncho-alvéolaire.

<b>ATB</b>	: Aspiration trachéo-bronchique.
<b>ADNc</b>	: ADN complémentaire.
<b>Ac</b>	: Anticorps.
<b>TDR</b>	: Test de diagnostic rapide.
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie.
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonnance magnétique.
<b>BPCO</b>	: Bronchopneumopathie chronique obstructive.
<b>IFN</b>	: Interferon.
<b>OHD</b>	: Oxygénothérapie à haut débit.
<b>VNI</b>	: Ventilation non invasive.
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Pression partielle en oxygène.
<b>FiO<sub>2</sub></b>	: Fraction inspirée en oxygène.
<b>ATCDs</b>	: Antécédents.
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle.
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine.
<b>HCQ</b>	: Hydroxychloroquine.
<b>AZ</b>	: Azithromycine.
<b>USI</b>	: Unité de soins intensifs.
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle.



# *PLAN*



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>3</b>
I. Type et période d'étude .....	4
II. Population étudiée .....	4
1. Les critères d'inclusion .....	4
2. Les critères de non inclusion .....	4
III. Recueil des données .....	4
1. Paramètres anamnestiques .....	5
2. Paramètres cliniques .....	5
3. Paramètres paracliniques .....	6
4. Paramètres thérapeutiques .....	8
5. Paramètres évolutifs .....	9
IV. Analyse des données .....	9
V. Considérations éthiques .....	9
<b>RESULTAS</b> .....	<b>10</b>
I. Profil épidémiologique .....	11
1. Age .....	11
2. Genre .....	11
3. Antécédents .....	12
4. Notion de contact .....	13
5. Origine .....	13
6. Niveau socioéconomique .....	14
7. Niveau d'étude .....	15
II. Profil clinique .....	15
1. Circonstances de découverte .....	15
2. Durée d'hospitalisation .....	16
3. Signes fonctionnels .....	16
4. Examen clinique .....	19
III. Profil paraclinique .....	20
1. Biologie .....	20
2. Electrocardiogramme (ECG) .....	24
3. Radiologie .....	24
IV. Profil thérapeutique .....	26
1. Oxygénothérapie .....	26
2. Antipaludéens .....	26
3. Antibiothérapie .....	26
4. Corticothérapie .....	26
5. Traitement anticoagulant .....	27
6. Traitement adjuvant .....	27
7. Traitement symptomatique .....	27
V. Profil évolutif .....	27

<b>DISCUSSION</b> .....	<b>31</b>
I. Généralités .....	<b>32</b>
1. Historique .....	<b>32</b>
2. Caractère épidémiologique à l'échelle mondiale .....	<b>33</b>
3. La situation épidémiologique au Maroc .....	<b>34</b>
4. Agent pathogène .....	<b>36</b>
5. Physiopathologie .....	<b>44</b>
6. La maladie à coronavirus Covid-19 .....	<b>47</b>
II. Discussion des résultats .....	<b>70</b>
1. Profil épidémiologique .....	<b>70</b>
2. Profil clinique .....	<b>72</b>
3. Profil paraclinique .....	<b>78</b>
4. Profil thérapeutique .....	<b>85</b>
5. Profil évolutif .....	<b>88</b>
6. Perspectives d'avenir .....	<b>90</b>
<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	<b>95</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>98</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>100</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>105</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>112</b>



***INTRODUCTION***



La COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) est une maladie virale secondaire à l'infection par un virus appartenant à la famille de coronaviridae, récemment découvert en fin Décembre 2019 à la ville de Wuhan en Chine, et appelée SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus2). [1,2]

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré le 30/01/2020 la pandémie actuelle du SARS-CoV-2 comme une urgence de santé publique de portée internationale. Puis après propagation rapide et accélération des cas au niveau mondial, l'OMS a officiellement déclaré, le 11 mars 2020, que l'épidémie de COVID-19 était une pandémie [3,4].

Le Maroc comme le reste du monde est confronté à la propagation de cette pathologie, et le premier patient atteint de cette virose était déclaré le 02 mars 2020. A la date du 30 septembre 2020, le nombre de patients Marocains a atteint de COVID-19 était de 123 653 dont 2194 décédés (1.8%) et 102715 guéris (83.1%) [5].

La rapidité et l'étendue de la propagation virale du SARS-CoV-2 à travers le monde ont conduit à de nombreuses publications évaluant les données clinique, biologique et radiologique propres à chaque pays/régions. Il s'en sort que la COVID-19 est une pathologie systémique avec des réponses différentes selon les pays. En effet, il semble exister différents phénotypes de patients atteints de COVID-19 [6].

Pour bien lutter contre cette pandémie, les autorités sanitaires Marocaines ont besoin de comprendre les mécanismes physiopathologiques ,d' identifier le profil épidémiologique, l'aspect clinique et paraclinique de cette pandémie à l'échelle nationale voir même régionale .

Il s'agit de la première étude sur COVID-19 au sein du centre hospitalier régional Hassan II d'Agadir, ayant pour objectif de fournir les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, tomodensitométriques et évolutives des patients hospitalisés pour une infection confirmée au SARS-COV 2, afin de mieux connaître le profil des patients marocains atteints de cette épidémie et d'adapter la prise en charge aux contextes locaux .



***MATERIELS ET METHODES***



## **I. Type et période d'étude:**

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive et analytique étalée sur une période de 6 mois allant du 01 Juillet 2020 au 01 Janvier 2021.

## **II. Population étudiée:**

La population concernée par l'étude était constituée de l'ensemble des patients hospitalisés pour une infection au SARS-CoV 2 confirmée au sein de l'Hôpital régional Hassan II d'Agadir.

### **1. Les critères d'inclusion :**

Seuls les patients âgés de 18 ans et plus ayant un diagnostic positif de COVID-19 confirmé par une RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) et/ou par une sérologie (IgM, IgG) et/ou une TDM thoracique compatible avec une infection au SARS-CoV-2 hospitalisés dans un service d'hospitalisation conventionnelle pour COVID-19 .

### **2. Les critères de non inclusion :**

- Les patients COVID-19 hospitalisés au service de réanimation.
- L'absence de la mesure de la SpO2 à l'admission.
- Les dossiers incomplets

## **III. Recueil des données:**

La collecte des données était réalisée de manière rétrospective à partir des dossiers des malades hospitalisés pour infection COVID-19 à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (Annexe 1).

## 1. Paramètres anamnestiques :

- Age
- Genre
- Antécédents : hypertension artérielle (HTA), diabète, tabagisme actif , cardiopathie, pathologie pulmonaire chronique, insuffisance rénale, immunodépression, pathologies neurologique, endocrinienne, psychiatrique et tumorale.
- Origine : urbain ou rural
- Niveau socioéconomique
- Niveau d'étude
- Notion de contact : cas confirmé ou suspect
- Délai diagnostic (nombre de jours) : définit par l'intervalle entre la date d'apparition des symptômes et la date d'hospitalisation.
- Durée d'hospitalisation (nombre de jours)

## 2. Paramètres cliniques :

- Présence ou absence de symptômes à l'admission
- Symptomatologie respiratoire
- Symptomatologie digestive
- Symptomatologie neurosensorielle
- Examen clinique

La SpO<sub>2</sub> à l'admission était déterminée au repos et à l'air ambiant (Monitor Mindray IPM

8). Une SpO<sub>2</sub> basse était retenue devant un seuil < 94 %.

### 3. Paramètres paracliniques :

#### 3.1. Biologie :

Un bilan sanguin standard à l'admission des malades comportant :

- Numération de la formule sanguine (NFS) : [hémoglobine (g/dl), leucocytes ( $10^3/\text{mm}^3$ ), formule leucocytaire ( $10^3/\text{mm}^3$ ) [polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles (PNN, PNE, PNB, respectivement), lymphocytes et monocytes], plaquettes ( $10^3/\text{mm}^3$ )].
- Marqueurs de l'inflammation : Protéine C-Réactive (CRP), lactate déshydrogénase (LDH) et ferritine .
- Transaminases hépatiques.
- Fonction rénale (Urée et créatinine sanguine).
- Ionogramme sanguin : natrémie , kaliémie et la glycémie à jeun .
- Bilan d'hémostase.

Les analyses étaient réalisées selon les méthodes habituelles du service de biologie du centre hospitalier régional Hassan II d'Agadir. Le tableau ci-dessous regroupe les valeurs de références utilisées dans notre étude :

**Tableau I : Valeurs de référence utilisées dans l'interprétation des résultats biologiques[9-21].**

Bilan	Valeur de référence utilisée
Anémie	< 12 (g/dl) chez les femmes et < 13 (g/dl) chez les hommes
Polyglobulie	> 17 (g/dl)
Hyperleucocytose	> 11 ( $10^3/mm^3$ )
Leucopénie	< 4 ( $10^3/mm^3$ )
Lymphopénie	< 1000 ( $10^3/mm^3$ )
Neutropénie	< 0,15 ( $10^3/mm^3$ )
Basocytémie	> 0,15 ( $10^3/mm^3$ )
Thrombopénie	< 150 ( $10^3/mm^3$ )
Thrombocytose	> 450 ( $10^3/mm^3$ )
TP diminué	< 70 %
CRP élevée	> 5 (mg/L)
Hyper-urémie	>0,45 (g/L)
Hyper-créatininémie	> 14 (mg/L)
Cytolyse hépatique	ALAT et/ou d'ASAT > 50 (UI/L)
Hypo- kaliémie	< 3,3 (mmol/l)
Hyper-Kaliémie	> 5,1 (mmol/l)
Hypo- Natrémie	< 135 (mmol/l)
Hyper-Natrémie	> 145 (mmol/l)
LDH	> 460 (UI/L)
Hyperferritinémie	> 400 ( $\mu g/L$ )
Hyperglycémie	> 1,1 (g/L)

### 3.2. Electrocardiogramme

### 3.3. Radiologie :

La TDM a une place prépondérante dans le diagnostic initial de la COVID-19 et l'évaluation de l'extension de l'atteinte respiratoire , reste à savoir que son utilisation obéit à certaines recommandations selon l'OMS :

- Dans un but diagnostique chez les patients présentant une COVID-19 présumée avec une symptomatologie fortement évocatrice et dont le test RT-PCR initial est négatif ou non disponible .
- Chez les patients présentant une COVID-19 présumée ou confirmée avec une symptomatologie modérée à sévère , afin d'éclairer la prise en charge thérapeutique (service d'hospitalisation conventionnelle ou service de soins intensifs).

une TDM thoracique, sans produit de contraste, était réalisée. Les signes radiologiques suivants étaient classés comme compatibles avec la pneumonie COVID-19: opacités en verre dépoli multifocales périphériques avec ou sans réticulation, condensation parenchymateuse, aspect de crazy paving [22,23]. La topographie et la localisation des signes radiologiques étaient précisées. L'extension des lésions radiologiques était évaluée dans chaque lobe selon une échelle allant de 0 à 5 [24]: 0 (pas de signe TDM), 1 (atteinte minime < 10%), 2 (atteinte modérée de 10-25%), 3 (atteinte importante de 25-50%), 4 (atteinte sévère de 50-75%) et 5 (atteinte critique > 75%).

#### **4. Paramètres thérapeutiques :**

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

- ✓ Obtenir la guérison
- ✓ Réduire le réservoir infectieux afin de diminuer le risque de transmission à d'autres personnes.
- ✓ Eviter les complications iatrogènes
- ✓ Prévenir les éventuelles complications ainsi que le décès.

Au Maroc , le protocole thérapeutique recommandé par le ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière comporte l'association suivante :

- Hydroxychloroquine (200mg x 3 fois/J pendant 10 jours) ou chloroquine (500mg x 2 fois/J pendant 7 jours).
- Azithromycine (500mg à J1 puis 250 mg du J2 au J7).
- Vitamine C (1000 mg/J).
- Zinc (45 mg x 2 fois/J pendant 10 jours).

Selon la sévérité de la pathologie, plusieurs types de traitements étaient identifiés :

- Enoxaparine à titre préventif ou curatif.
- Antibiothérapie : amoxicilline acide clavulanique ( 3 grammes par jour pendant 10 jours ) ou levofloxacin (500 mg par jour pendant 5-7 jours).
- Corticothérapie : méthylprednisolone injectable à la dose de 40 mg x 2 fois par jour pendant 5 jours, puis 40 mg par jour pendant 5 jours.

Le nombre (%) des patients ayant nécessité une oxygénothérapie était noté.

## **5. Paramètres évolutifs :**

- Clinique : disparition des signes fonctionnels ou apparition de nouveaux symptômes.
- Favorable avec guérison.
- Aggravation nécessitant un transfert en réanimation.
- Décès.

## **IV. Analyse des données:**

- Les données ont été saisies et analysées par le logiciel SPSS version 18.0

## **V. Considérations éthiques:**

- Le recueil des données a été effectué dans le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



***RESULTAS***

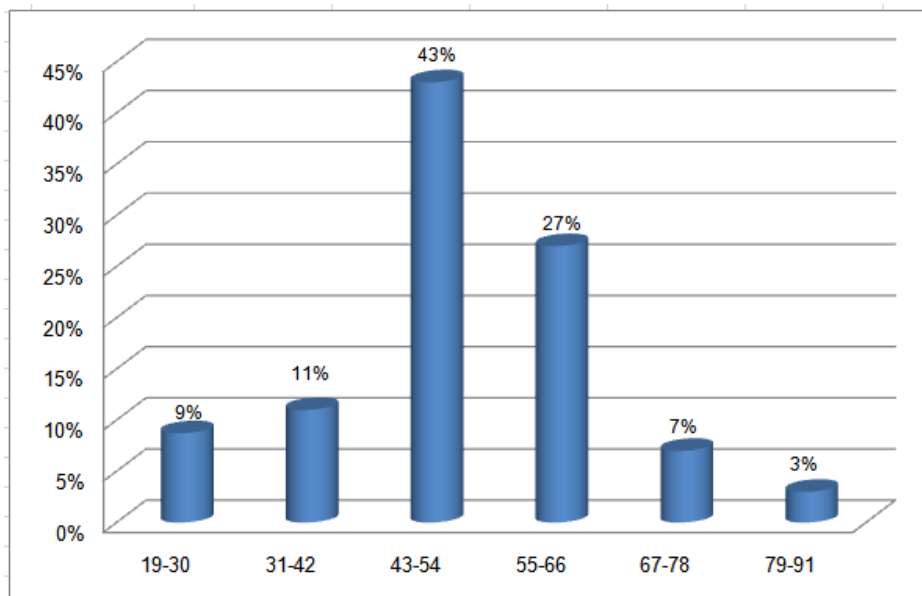


## I. Profil épidémiologique :

Au total, 298 patients ont été inclus dans notre étude.

### 1. Age :

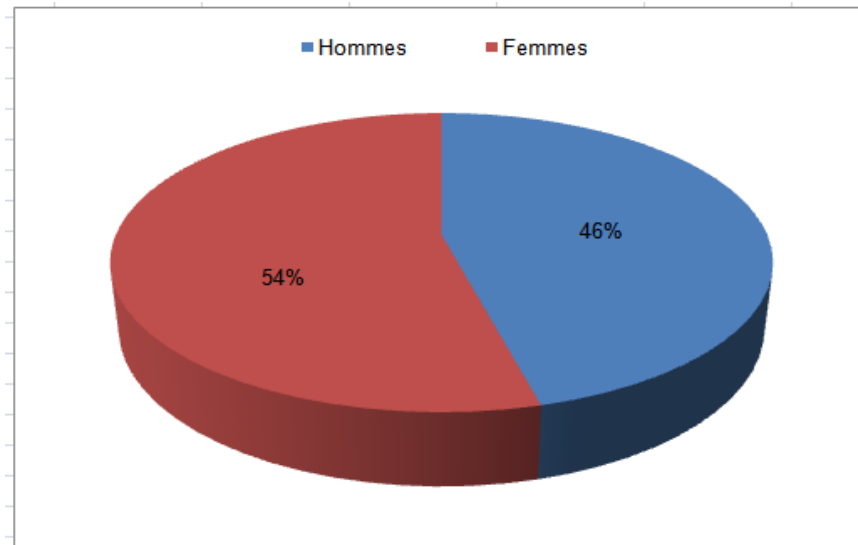
- L'âge médian des patients était de 51 ans [45-59].
- La tranche d'âge la plus représentée au sein de notre série était celle de 43 à 54 ans avec un pourcentage de 43 %, suivie de la tranche d'âge de 55 à 66 ans avec un pourcentage de 27 %. Le groupe des patients âgés de 31 à 42 ans représentait 11 % des cas, celui de 19 à 30 ans 9 % des cas. Les patients âgés de 67 à 78 ans représentaient 7 %, tandis que les patients âgés de 79 à 91 ans représentaient 3 % des cas. (figure1)



**Figure 1 :** Répartition des patients selon les tranches d'âge

### 2. Genre :

- Les hommes représentaient 46% de notre population et les femmes 54% avec un sex-ratio de 0,85 . (figure 2)



**Figure 2 : Répartition des patients selon le genre**

### **3. Antécédents :**

Dans notre série d'étude, 121 patients soit 40,6 % présentaient des comorbidités .

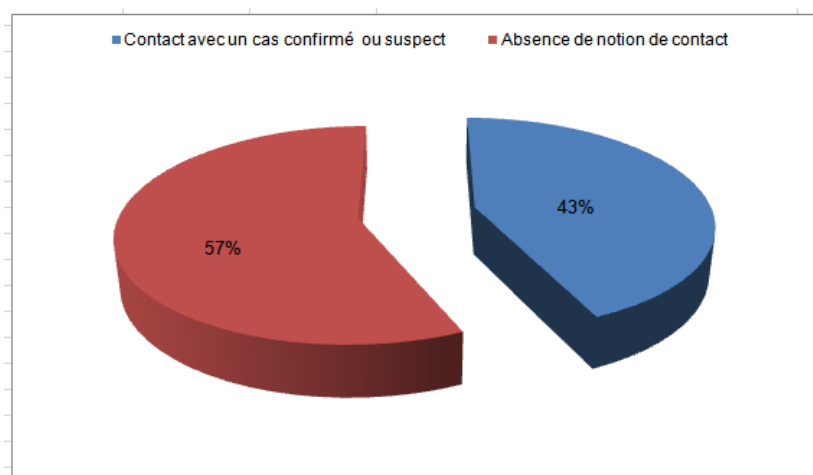
- Le diabète et l'HTA ont été retrouvés respectivement chez 66 patients soit (22,14%) et 54 patients soit (18,12%).
- Seulement 13 patients soit 4.36% étaient des tabagiques actifs.
- Une cardiopathie chez 13 patients soit 4,36%.
- Une pathologie pulmonaire chronique chez 11 patients soit 3,69%.
- 8 patients soit 2,68% avaient une pathologie thyroïdienne.
- 4 patients soit 1,34% avaient une pathologie rhumatologique.
- Une pathologie neurologique dans 1% des cas.
- 2 patients soit 0.67% étaient suivis pour une pathologie psychiatrique.
- L'insuffisance rénale, cancer du col , maladie cœliaque et HIV ont été retrouvés dans 0,33 % pour chacun .

**Tableau II : Répartition des patients selon les antécédents (par ordre de fréquence)**

Antécédents	Nombre
Diabète	66
HTA	54
Tabagisme actif	13
Cardiopathie	13
Pathologie pulmonaire chronique	11
Thyroïdienne	8
Rhumatologique	4
Neurologique	3
Psychiatrique	2
Cancer	1
Insuffisance rénale	1
Autres (HIV , Maladie cœliaque)	2

#### 4. Notion de contact :

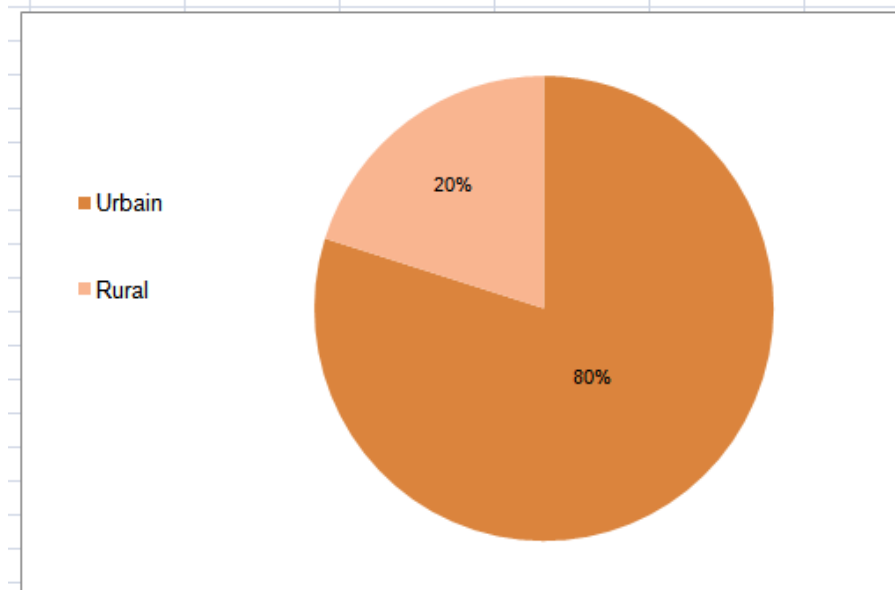
– Dans notre série d'étude 131 patients soit (43%) étaient en contact avec un cas confirmé ou suspect. (Figure 3)



**Figure 3 : Répartition des patients selon la notion de contact**

#### 5. Origine :

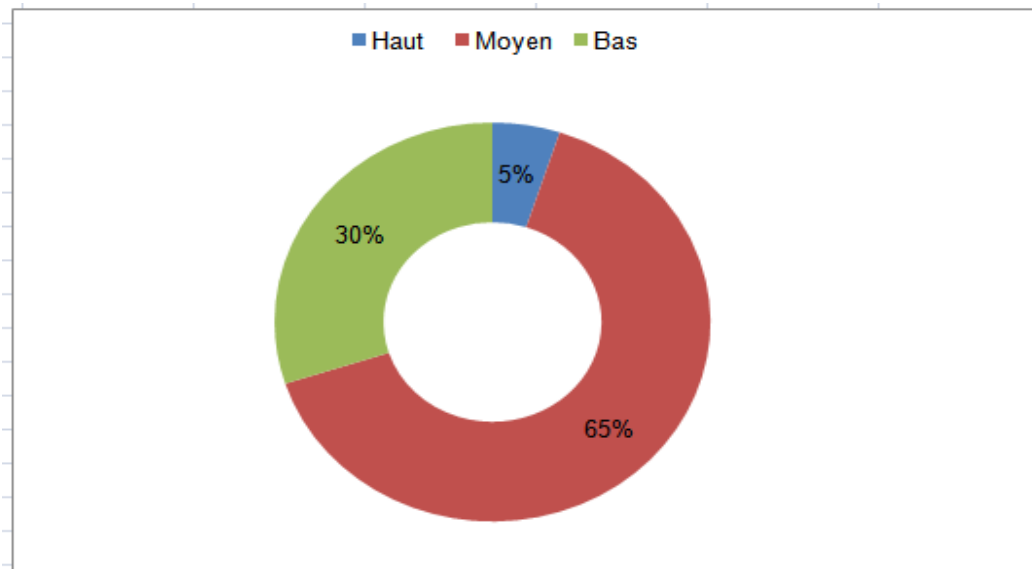
– La majorité de nos patients provenait du milieu urbain 238 patients soit 80 % (Figure 4).



**Figure 4 : Répartition des patients selon le lieu d'habitat**

## 6. Niveau socioéconomique :

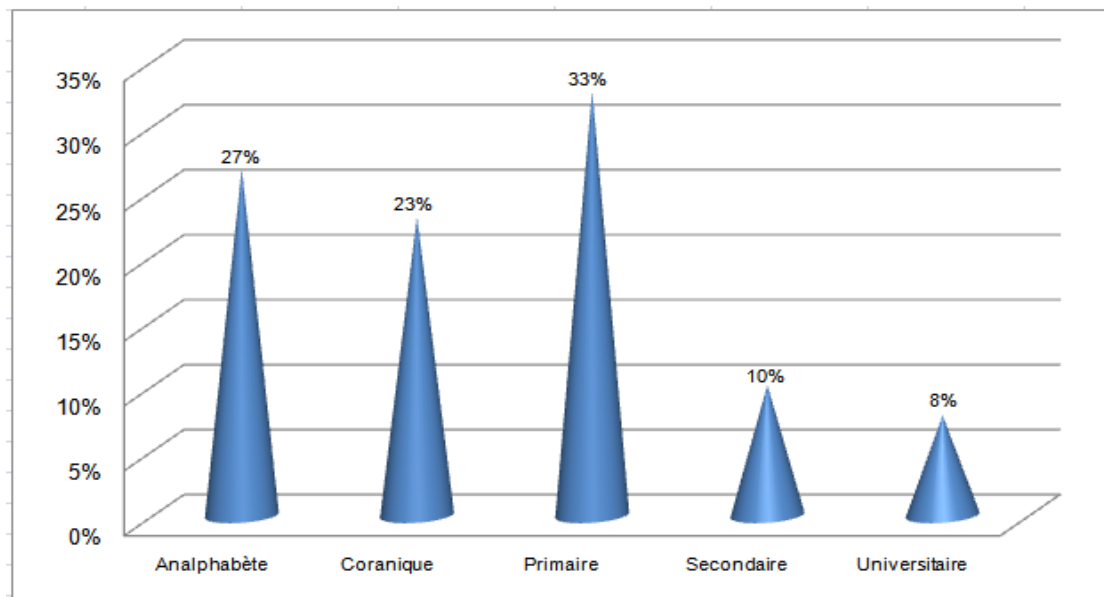
– Dans notre série d'étude 194 patients soit 65% de la population étudiée avaient un niveau socio-économique moyen , 89 patients soit 30 % avaient un niveau bas et 5 % avaient un niveau socio-économique haut . (Figure 5)



**Figure 5 : Répartition des patients selon le niveau socioéconomique**

## 7. Niveau d'étude :

- La majorité des patients avaient un niveau scolaire primaire 33% . 79 patients étaient des analphabètes, 69 patients (23%) avaient un niveau coranique, 29 patients soit (10%) avaient un niveau secondaire et seulement 23 patients soit (8%) avaient un niveau universitaire. (Figure 6)

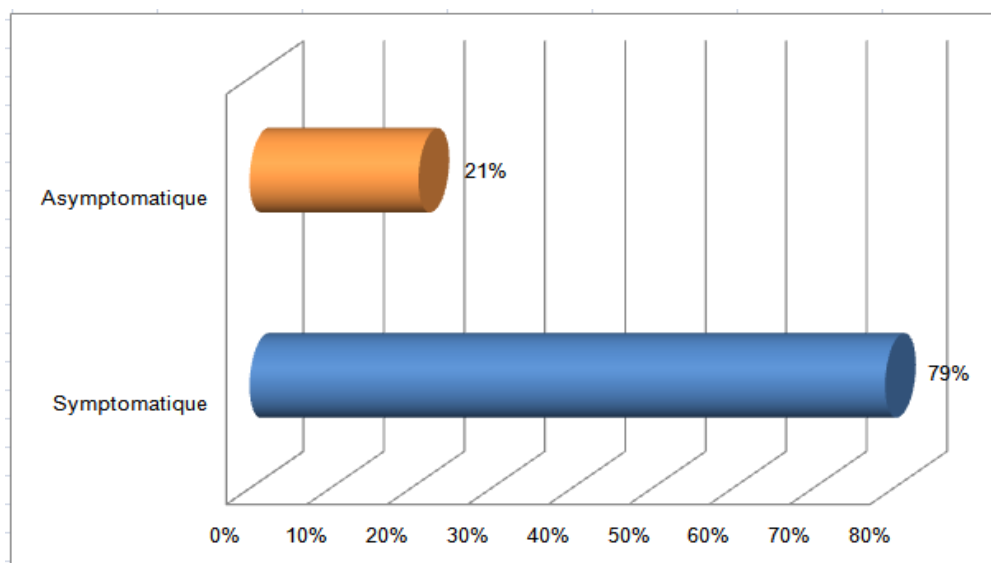


**Figure 6 : Répartition des patients selon le niveau socioéconomique**

## II. Profil clinique :

### 1. Circonstances de découverte :

- 79 % des patients présentaient des symptômes avant ou au moment du diagnostic, seulement 21 % des patients étaient asymptomatiques et leurs diagnostics étaient faits dans le cadre du dépistage chez les sujets contact d'un cas confirmé ou suspect. (Figure 7)
- Le délai diagnostique moyen était de 11 jours avec des intervalles allant de 3 à 21 jours.



**Figure 7 :** Répartition des patients selon la présence ou l'absence de la symptomatologie

## 2. Durée d'hospitalisation :

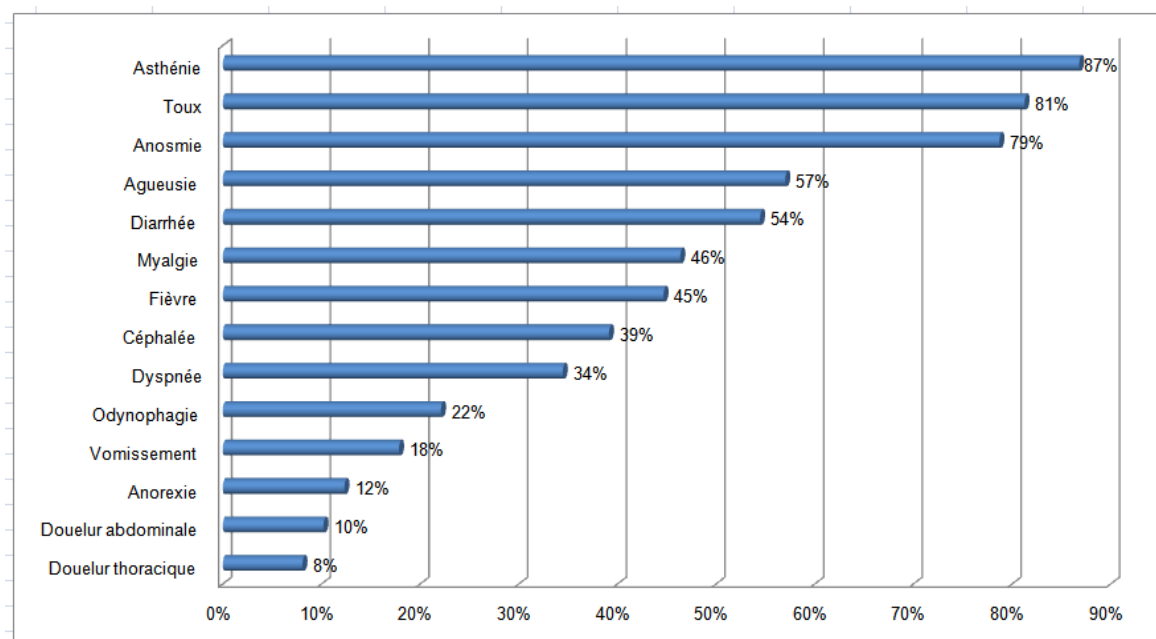
Dans notre série d'étude, la durée médiane d'hospitalisation était de 9 jours avec des intervalles allant de 3 à 24 jours.

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

Durée d'hospitalisation	Nombre de cas	Pourcentage %
≤10	202	67,78
11-20 jours	91	30,53
>20 jours	5	1,67

## 3. Signes fonctionnels :

- Les signes fonctionnels étaient dominés par la triade «asthénie-toux-anosmie» dans plus de 75% des cas.
- La distribution des différents signes fonctionnels présents chez les patients symptomatiques de notre série est résumée dans la figure suivante :



**Figure 8 :** La distribution des signes fonctionnels chez les patients symptomatiques

### 3.1. Symptomatologie respiratoire :

–La symptomatologie respiratoire était dominée par la toux dans 81 % , suivie par la dyspnée dans 34 % des cas. L'odynophagie et la douleur thoracique ont été retrouvées respectivement dans 22 % et 8 % des cas. (Tableau IV)

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

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Toux	191	81 %
Dyspnée	81	34 %
Odynophagie	52	22 %
Douleur thoracique	19	8 %
Hémoptysie	0	0 %

### 3.2. Symptomatologie digestive :

–La symptomatologie digestive était dominée par la diarrhée dans 54 % , suivie par les vomissements dans 18 % , alors que la douleur abdominale figurait seulement dans 10 % . (Tableau V)

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

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Diarrhée	128	54 %
Vomissement	42	18 %
Douleur abdominale	24	10 %

**3.3. Symptomatologie neurosensorielle :**

– La symptomatologie neurosensorielle était dominée par l'anosmie dans 79 % , suivie par l'agueusie dans 57 % et enfin les céphalées dans seulement 39 %. (Tableau VI)

**Tableau VI : Signes fonctionnels neurosensoriels chez les patients symptomatiques  
(par ordre de fréquence)**

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Anosmie	185	79 %
Agueusie	134	57 %
Céphalées	92	39 %

**3.4. Signes généraux :**

– L'asthénie était le maître symptôme dans 87 % des cas.  
 – Les myalgies et la fièvre ont été retrouvées respectivement dans 46 % et 45 % des cas .  
 – L'anorexie figurait dans 12 % des cas .

**Tableau VII: Distribution des signes généraux chez les patients symptomatiques  
(par ordre de fréquence)**

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Asthénie	204	87 %
Myalgies	109	46 %
Fièvre	105	45 %
Anorexie	29	12 %

#### 4. Examen clinique :

##### 4.1. Examen général :

L'examen général des patients effectué à l'admission est résumé dans le tableau VIII :

- Une température moyenne de 37,3° avec des intervalles allant de 36,7° à 39,5° .
- Une tachycardie a été mentionnée chez 62 patients (20,8 % ) .
- 51 patients (17.11 %) avaient une fréquence respiratoire  $\geq$  30 .
- La moyenne de la tension artérielle était de 139 mmHg pour la systolique et 89 mmHg pour la diastolique.
- La moyenne de la saturation en oxygène à l'air ambiant était de 95,55 % avec des intervalles allant de 60 à 99 % .

**Tableau VIII : Données de l'examen clinique des patients COVID-19**

Paramètres	Moyenne	Intervalle	Interprétation : Nombre
Température (°C)	37,3	[ 36,7 – 39,5 ]	$\leq$ 38 : 219 > 38 : 79
Fréquence cardiaque (Bpm)	89	[ 51 –123 ]	Normale : 236 Elevée : 62
Fréquence respiratoire $\geq$ 30 Cpm	-	-	51
TA systolique (mmHg) TA diastolique (mmHg)	139 89	[ 89 –175 ] [ 61 –112 ]	-
Saturation en O2 (%)	95,55	[ 60 –99 ]	Normale : 246 < 94 : 52

##### 4.2. Signes de détresse respiratoire :

- 54 patients soit 18,12 % des cas présentaient des signes de détresse respiratoire répartis comme suivant :

**Tableau IX : Répartition des signes de détresse respiratoire présents chez les patients COVID-19**

Signes de détresse respiratoire	Nombre
SpO2 < 94	52
FR(c/m) ≥ 30	51
Essoufflement	51
Respiration paradoxale	35
Mise en jeu des muscles respiratoires accessoires	17
Difficulté d'élocution	10

#### **4.3. Formes cliniques :**

La forme clinique dominante dans notre série était la forme bénigne, représentant 78,29 % des cas.

La forme modérée était notée dans 13,61 % des cas , la forme sévère dans 5,95 % des cas et enfin la forme critique dans 1,67 % des cas.

### **III. Profil paraclinique :**

#### **1. Biologie :**

Un bilan biologique standard a été effectué chez tous les patients à leur admission .

##### **1.1. Numération formule sanguine :**

La numération formule sanguine (NFS) a été réalisée chez tous les patients .

– 46 patients avaient une anémie (15,43 %), il s'agissait d'une anémie ferriprive dans 25 % des cas. La polyglobulie a été notée chez 3 patients (1 %).

– Le taux des leucocytes était normal dans 84,56 % , 37 patients avaient une hyperleucocytose à prédominance neutrophile et 9 patients (3 %) présentaient une leucopénie. La neutropénie a été notée chez 2 patients (0,67 %) et seulement 1 cas (0,33 %) de basocytémie .

– 36 cas (12,08 %) avaient une lymphopénie .

– Le taux de plaquettes était dans les valeurs normales dans 93,62 % des cas , une thrombopénie était présente chez 17 patients (5,7 %) et seulement 2 patients (0,67 %) avaient une thrombocytose .

**Tableau X : Résultats de la numération formule sanguine**

Paramètres	Moyenne	Intervalle
Hémoglobine (g/dl)	13.67	[ 8,2 – 18,1 ]
Leucocytes ( $10^3/mm^3$ )	7375	[ 2200 – 21800 ]
PNN ( $10^3/mm^3$ )	4796	[ 900 – 17450 ]
PNE ( $10^3/mm^3$ )	213	[ 10 – 270 ]
PNB ( $10^3/mm^3$ )	23	[ 0 – 160 ]
Lymphocytes ( $10^3/mm^3$ )	2024	[ 550 – 4920 ]
Monocytes ( $10^3/mm^3$ )	445	[ 100 – 1110 ]
Plaquettes ( $10^3/mm^3$ )	266,88	[ 115 – 628 ]

**Tableau XI : Anomalies biologiques constatées de la numération formule sanguine  
(par ordre de fréquence)**

Anomalies biologiques	Nombre
Anémie	46
Hyperleucocytose à prédominance neutrophile	37
Lymphopénie	36
Thrombopénie	17
Leucopénie	9
Polyglobulie	3
Neutropénie	2
Thrombocytose	2
Basocytémie	1

### 1.2. Marqueurs de l'inflammation :

Ils ont été réalisés chez tous les patients . (Tableau XII)

- La CRP était normale chez 161 patients (54,02 %) et élevée chez 137 patients (45,97 %).
- Le taux de ferritine était normal chez 203 patients (68,12 %) , diminué chez 25 patients (8,38 %) et élevé chez 70 patients (23,48 %).
- 145 patients (48,65 %) avaient un taux normal de LDH alors que 153 (51,34 %) avaient un taux élevé.

**Tableau XII : Résultats de la CRP , ferritine et LDH avec les anomalies biologiques constatées**

Paramètres	Moyenne	Intervalle	Interprétation : nombre
CRP (mg/L)	39,96	[0 - 333,52]	Normale : 161 Elevée : 137
Ferritine (µg/L)	292,93	[3,2 - 2856,6]	Normale : 203 Diminuée : 25 Elevée : 70
LDH (UI/L)	507,86	[ 120 - 1874 ]	Normale : 145 Elevée : 153

**1.3. Bilan hépatique :**

Le bilan hépatique a été réalisé chez tous les patients , Le taux des transaminases hépatiques était élevé chez 65 patients (21,81 %) et réparti comme suit :

- Augmentation ASAT et ALAT chez 56 patients (18,79 %).
- Augmentation isolée des ALAT chez 7 patients (2,34 %).
- Augmentation isolée des ASAT chez 2 patients (0,67 %).

Le taux d'ASAT et d'ALAT était respectivement augmenté chez 58 patients (19,46 %) et 63 patients (21,14 %). Il s'agissait dans la majorité des cas d'un taux entre 1,5 fois la normale et < 2 fois la normale . (Tableau XIII et XIV )

**Tableau XIII : Résultats des transaminases hépatiques**

Paramètres	Moyenne	Intervalle	Interprétation : nombre
ASAT (UI/L)	36,32	[ 9 - 211 ]	Normale : 240 Elevée : 58
ALAT (UI/L)	36,52	[ 9 - 226 ]	Normale : 235 Elevée : 63

**Tableau XIV : Distribution des transaminases hépatiques chez les patients par rapport à la normale**

Paramètres Taux	Normal - < 1,5 N	1,5 N - < 2 N	2 N - < 2,5 N	2,5 N - ≤ 3 N	≥ 3,5 N
ASAT (UI/L)	19	25	8	3	3
ALAT (UI/L)	18	27	7	7	4

**1.4. Fonction rénale :**

- Celle-ci était réalisée chez tous les patients , on notait une augmentation du taux de l'urée chez 14 patients (4,69 %) et du taux de la créatinine chez 5 patients (1,67 %) .  
(Tableau XV)

**Tableau XV : Résultats de l'urée et la créatinine plasmatiques**

Paramètres	Moyenne	Intervalle	Interprétation : nombre
Urée (g/L)	0,28	[ 0,05 - 3 ]	Normale : 284 Elevée : 14
Créatinine (mg/L)	9,74	[ 5,79 - 63,16 ]	Normale : 293 Elevée : 5

**1.5. Ionogramme sanguin : (Tableau XVI)**

L'analyse de l'ionogramme réalisé chez tous les patients a permis d'objectiver :

- Le taux de la natrémie était normal chez 252 patients (84,56 %) , 14,09 % avaient une hyponatrémie et 1,34 % avaient une hypernatrémie .
- Le taux de la kaliémie était normal chez 94,63 % des patients. Une hypokaliémie a été observée chez 4,36 % des patients et seulement 1% des patients avaient une hyperkaliémie.
- La glycémie à jeun était correcte chez 229 patients (76.84%) , on notait 69 cas d'hyperglycémie (23,15 %) .

**Tableau XVI : Résultats de l'ionogramme sanguin et la glycémie à jeun**

Paramètres	Moyenne	Intervalle	Interprétation : nombre
Sodium (mmol/l)	137,36	[ 122 - 149 ]	Normale : 252 Diminuée : 42 Elevée : 4
Potassium (mmol/l)	4,05	[ 2,76 - 6,37 ]	Normale : 282 Diminuée : 13 Elevée : 3
Glycémie à jeun (g/L)	1,2	[ 0,7 - 4,17 ]	Normale : 229 Elevée : 69

**1.6. Bilan d'hémostase :**

– Le dosage du taux de prothrombine (TP) a été réalisé chez 51 patients , et aucune anomalie n'a été notée.

**2. Electrocardiogramme (ECG) :**

–L'ECG a été effectué chez tous les patients comme bilan pré-thérapeutique . Il s'est avéré normal chez 283 patients soit 95 % des cas .

–On a constaté chez 15 patients des anomalies réparties comme suit :

- QT allongé : 10 cas
- QT limite : 4 cas
- Trouble de rythme : 1 cas

**3. Radiologie :**

–Dans notre série d'étude, la TDM thoracique était réalisée chez 37 patients soit 12,41 %, elle a mis en évidence des lésions en faveur de Covid-19 dans 100 % .

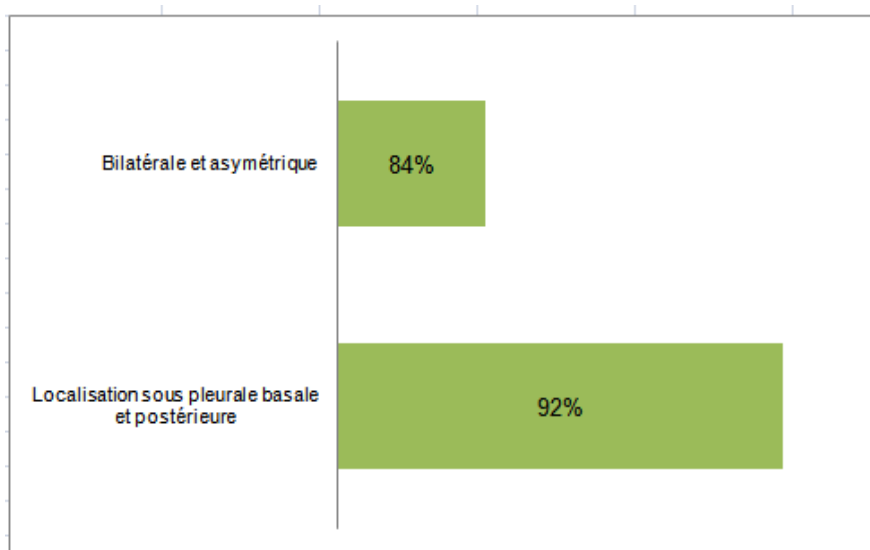
–Les signes radiologiques les plus fréquents étaient les suivants : opacités en verre dépoli multifocales (100 %), l'aspect de « crazy paving » (94,59 %) et condensations linéaires (70,27 %) . (Tableau XVII )

–La topographie la plus fréquente était la région sous-pleurale à prédominance basale et postérieure (92%), et les lésions étaient bilatérales et asymétriques dans 84% des cas . (Figure 9)

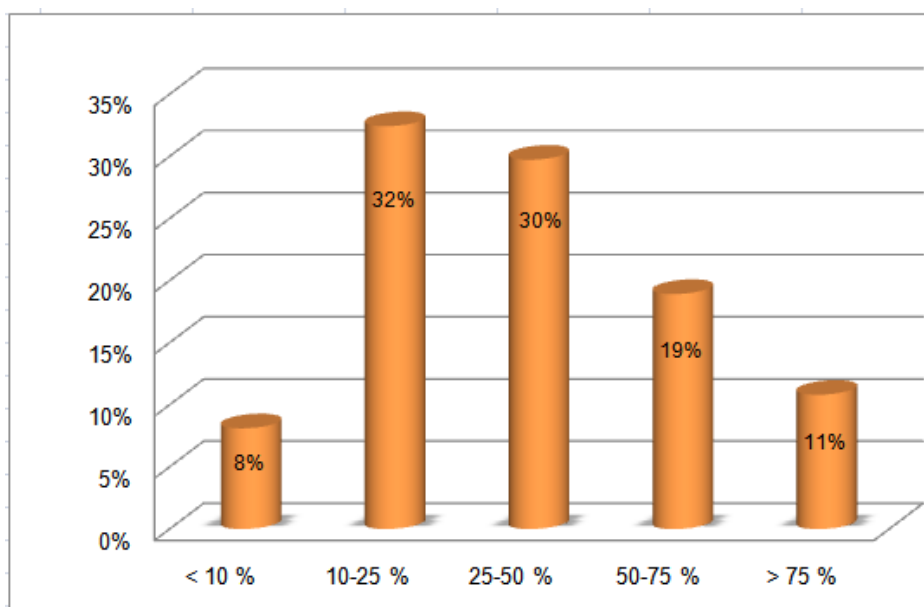
–L'extension des lésions était dominée par la forme modérée (32%) suivie par la forme étendue (30%) alors que la forme critique ne présentait que 11% des cas (Figure 10) .

**Tableau XVII : Lésions scanographiques présentes (par ordre de fréquence)**

Anomalies radiologiques	Nombre
Opacités en verre dépoli, non systématisées, multifocales	37
Aspect de « crazy paving »	35
Condensations linéaires	26
Réticulations intra lobulaires	0
Lésions associées : (micronodules bronchiolaires, ADP médiastinales, épanchements pleuraux)	0



**Figure 9 : Topographie des lésions chez les patients Covid-19**



**Figure 10 : Répartition de l'extension des lésions chez les patients Covid-19**

## **IV. Profil thérapeutique :**

### **1. Oxygénothérapie :**

L'oxygénothérapie était prescrite chez 52 patients soit 17,44 des cas , par des lunettes ou des masques à haute concentration .

### **2. Antipaludéens :**

– L'hydroxychloroquine était administrée chez 283 patients soit 95 % des cas, à la dose de 200mg x 3 fois par jour pendant 10 jours. Seulement 15 patients présentaient des contre indication à l'hydroxychloroquine (QT allongé , QT limite et trouble de rythme) .

– Aucun patient n'a reçu de la chloroquine .

### **3. Antibiothérapie :**

– L'azithromycine était prescrit chez tous les malades de notre série , à la dose de 500mg le premier jour puis 250 mg du deuxième jour au septième jour.

– Une bi-antibiothérapie était administrée chez 37 patients (12,41 % des cas) à base de : soit amoxicilline acide clavulanique ( 3 grammes par jour pendant 10 jours ) ou levofloxacin (500 mg par jour pendant 5-7 jours).

### **4. Corticothérapie :**

– 54 patients de notre série soit 18,12 % des cas avaient reçu de la corticothérapie à base de méthylprednisolone injectable à la dose de 40 mg x 2 fois par jour pendant 5 jours, puis 40 mg par jour pendant 5 jours.

## **5. Traitement anticoagulant :**

104 patients (34,89 % des cas) avaient reçu de l'énoxaparine pendant toute la durée de leur hospitalisation, répartie comme suivant :

- 58 à dose prophylactique (0,4 UI/jour en sous-cutané)
- 46 patients à dose curative (0,6 UI x 2 fois par jour en sous-cutané)

## **6. Traitement adjuvant :**

Tous les patients de la série ont reçu de la vitamine C 1000 mg/j avec le zinc à raison d'un comprimé de 45 mg 2 fois par jour pendant 10 jours.

## **7. Traitement symptomatique :**

Tous les patients qui présentaient une fièvre (105 patients) durant leur période d'hospitalisation avaient reçu le paracétamol (par voie orale) . Les régulateurs de transit par voie orale ont été instaurés chez les malades présentant une diarrhée (128 patients) .

## **V. Profil évolutif :**

L'évolution de nos patients était la suivante :

- Favorable avec guérison chez 284 patients (95,3 %).
- Aggravation nécessitant un transfert en réanimation chez 9 patients (3,02 %).
- Décès chez 5 patients avec un taux de létalité dans notre série de 1,67 % .

L'évolution des signes cliniques chez les patients symptomatiques avec évolution favorable a été caractérisée par une disparition des signes fonctionnels dans un délai de 3 à 7 jours après leur hospitalisation.

Le profil des patients transférés en réanimation était comme suit : (Tableau XVIII )

- Age  $\geq$  50 ans sauf dans 2 cas ( 37 ans , 44 ans ) avec prédominance féminine (6 cas).
- Antécédents : diabète (8 cas) , HTA (7 cas ) , tabac (1 cas) , asthme (1 cas).
- SpO2 entre 87 % et 92 % .
- Atteinte typique au scanner : modérée (3 cas) , étendue (4 cas) , sévère (1 cas) et critique (1cas) .
- Les principales perturbations biologiques étaient : élévation des marqueurs d'inflammation , 6 cas de lymphopénie et d'hyperglycémie , 7 cas d'hyperleucocytose à PNN et de cytolyse hépatique, 3 cas d'hyponatrémie et 1 cas d'hypokaliémie .

**Tableau XVIII : Profil des patients transférés en réanimation**

Patients	Age	Sexe	ATCDS	SpO2	TDM
Patient 1	58	Homme	Diabète , HTA, Tabac	92 %	10 - 25 %
Patient 2	50	Femme	Diabète , HTA	88 %	50 - 75%
Patient 3	62	Femme	Diabète , HTA	87 %	> 75%
Patient 4	60	Femme	Diabète , HTA	89 %	25 - 50%
Patient 5	44	Femme	Diabète , HTA	90 %	10 - 25 %
Patient 6	50	Femme	Diabète , asthme	89 %	25 - 50%
Patient 7	71	Homme	Diabète , HTA	90 %	10 - 25 %
Patient 8	62	Femme	Diabète , HTA	90 %	25 - 50%
Patient 9	37	Femme	RAS	90 %	25 - 50%

Le profil des 5 patients décédés était le suivant : (Tableau XIX )

- Tous des femmes âgées entre 44 et 67 ans .
- Antécédents : diabète (4 cas) , HTA (4 cas ) , cardiopathie (2 cas)
- SpO2 entre 60 % et 91 % .
- Atteinte typique au scanner : modérée (1 cas) et sévère (3 cas) .
- Les principales perturbations biologiques étaient : élévation des marqueurs d'inflammation , 3 cas de lymphopénie et d'hyperglycémie ,2 cas d'hyperleucocytose à PNN , 3 cas de cytolysé hépatique, 2 cas d'hyponatrémie et 2cas d'hypokaliémie .

**Tableau XIX : Profil des patients décédés**

Patients	Age	Sexe	ATCDS	SpO2	TDM
Patient 1	41	Femme	Diabète	88 %	50 - 75%
Patient 2	44	Femme	Diabète , HTA	80 %	50 - 75%
Patient 3	59	Femme	Diabète , HTA	60 %	-
Patient 4	67	Femme	Diabète , HTA, tabac , cardiopathie	90 %	25 - 50%
Patient 5	52	Femme	Cardiopathie , HTA	91 %	50 - 75%

**Tableau XX : Tableau récapitulatif des principaux résultats**

L'étude des patients de la série	Nombre
Nombre de patients	298
<b>Profil épidémiologique :</b>	
Age médian (IQR) :	51 ans (45-59)
Sexe : féminin	161
masculin	137
Antécédents :	121
Diabète	66
HTA	54
Cardiopathie	13
Tabagisme actif	13
Pathologie pulmonaire chronique	11
Notion de contact (cas confirmé ou suspect)	131
<b>Profil clinique :</b>	
Symptomatique	235
Délai diagnostique moyen	11 jours (3-21)
Durée d'hospitalisation :	
≤10 jours	202
Signes fonctionnels et physiques :	
Asthénie	204
Toux	191
Anosmie	185
Agueusie	134
Diarrhée	128
Myalgie	109
Fièvre	105
Détresse respiratoire	54
Formes cliniques :	
Bénigne	78.29 %
Modérée	13.61 %
Sévère :	5.95 %

**Tableau XX : Tableau récapitulatif des principaux résultats "suit" :**

L'étude des patients de la série	Nombre
<b><u>Profil Paraclinique :</u></b>	
Biologie :	
Anémie	46
Hyperleucocytose (neutrophile)	37
Lymphopénie	36
LDH élevé	153
CRP élevée	137
Hyperferritinémie	70
Cytolyse hépatique	56
Radiologie :	
Opacités en verre dépoli	100 %
Crazy paving	94.59 %
Topographie sous pleurale basale et postérieure	92 %
Forme modérée	32 %
Forme étendue	30 %
<b><u>Profil Thérapeutique :</u></b>	
Oxygénothérapie :	52
Hydroxychloroquine :	283
Antibiothérapie :	37
Corticothérapie :	54
Anticoagulants :	104
<b><u>Profil Evolutif :</u></b>	
Favorable avec guérison	284
Aggravation avec transfert en réanimation	9
Décès	5



***DISCUSSION***



## **I. Généralités :**

### **1. Historique :**

L'histoire des coronavirus est le reflet de la découverte des maladies causées par les coronavirus et de l'identification des virus. Cela commence par le premier signalement d'un nouveau type de maladie des voies respiratoires supérieures chez les poulets dans le Dakota du Nord, aux États-Unis, en 1931. L'agent causal a été identifié comme un virus en 1933. En 1936, la maladie et le virus étaient reconnus comme uniques d'une autre maladie virale. Ils sont devenus connus sous le nom de virus de la bronchite infectieuse (IBV), mais ont ensuite été officiellement renommés coronavirus aviaire. [25]

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

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

Entre Novembre 2002 et juillet 2003, un agent infectieux a causé une épidémie de pneumonie atypique dans la province de Guangdong, Sud de la Chine. Se caractérisant généralement par une fièvre élevée et des symptômes respiratoires légers, mais évoluant rapidement vers une pneumonie en quelques jours. L'agent a été identifié et nommé SARS-CoV responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) ayant infecté 8437 individus et causer 813 décès dans le monde représentant ainsi la première pandémie bien documentée de ce siècle. [26]

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

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

MERS-CoV ont été établis dans la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord, en Europe, en Asie de l'Est et aux États-Unis. Avec de nombreux cas consécutifs et groupes d'infections ayant été signalés depuis septembre 2012. [18]

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

Celui de la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) apparue en Chine en 2019 et responsable d'une sévère pandémie en 2020-2021.

## **2. Caractère épidémiologique à l'échelle mondiale :**

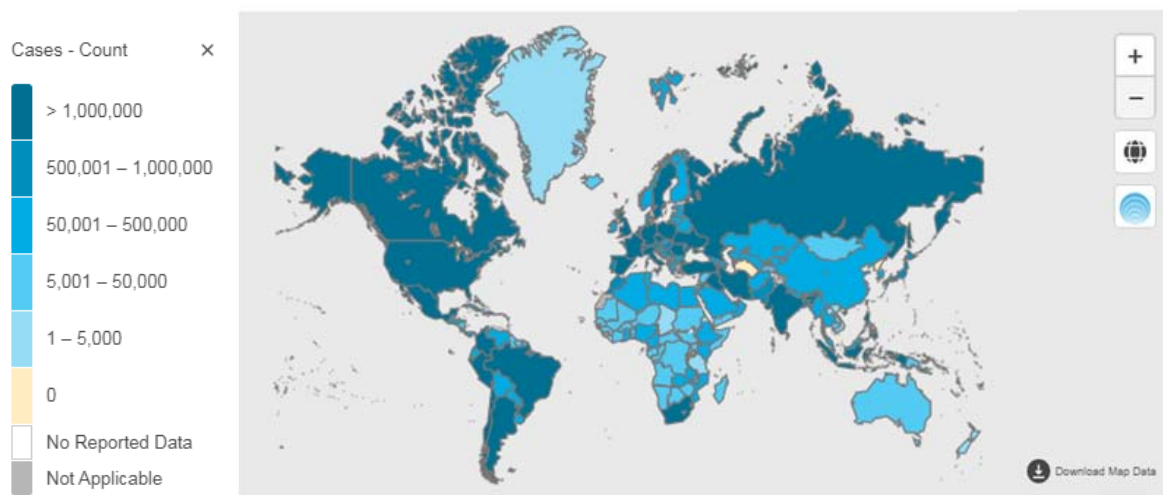
En fin décembre 2019, une série de cas de pneumonie virale provoquée par un nouveau coronavirus est apparue à Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagée sur tous les continents. Ce coronavirus, identifié sur prélèvements des voies aériennes, a été nommé SARS-CoV-2 pour Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 par l'ICTV (International Committee On Taxonomy of Viruses). La maladie qu'il provoque a été dénommée COVID-19 pour Coronavirus Disease 2019 par l'OMS. [2]

Le 30 janvier, l'épidémie a été déclarée comme urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et déclarée comme pandémie mondiale le 11 mars 2020. [3,4]

En effet, après l'Asie, l'Europe, les États-Unis et l'Iran, l'Afrique a été initialement moins touchée, mais la situation épidémiologique a changé rapidement et la pandémie s'est étendue à presque tout le continent en très peu de temps , notamment en Afrique du Sud, en Égypte, au Maroc et en Algérie. [28]

A la date du 31 janvier 2021, selon l'OMS , le nombre de patients contractant le COVID-19 dans le monde était de 102 139 771 dont 2 211 762 décédés. [29]

La distribution actuelle du COVID-19 dans le monde est montrée dans la figure 11:



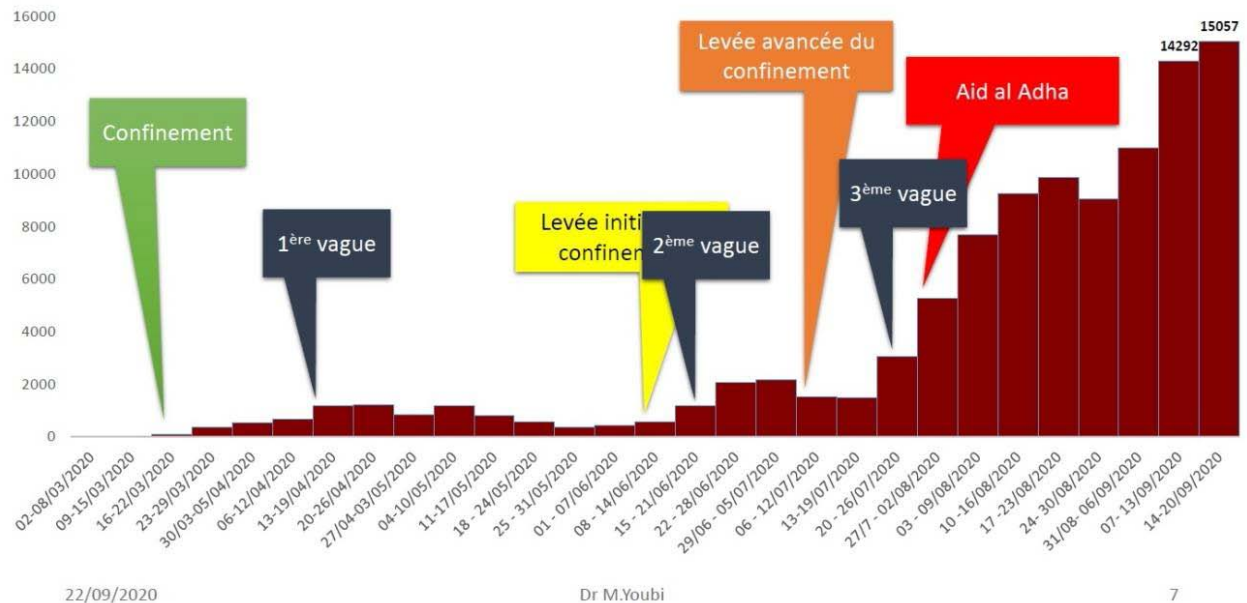
**Figure 11 : Répartition mondiale de la Covid-19 [29]**

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

Au Maroc, le premier cas de COVID-19 a été déclaré le 02 mars 2020 et le 1er décès le 11 mars 2020. Les autorités marocaines ont décrété l'état d'urgence sanitaire le 20 mars alors que le pays ne comptait qu'une dizaine de cas. Depuis, la pandémie a suivi une évolution tendancielle maîtrisée, avec un taux de croissance quotidien moyen de l'ordre de 5,5%, une faible prévalence moins de 1% et un taux de létalité moyen de 4% pendant la période de confinement. Après trois mois de confinement strict, les indicateurs épidémiologiques ont favorisé un déconfinement progressif par zone à partir du 10 juin 2020. Selon les données publiées par le Ministère de Santé, le nombre d'infections s'est établi, à la veille du déconfinement, à 8508 cas confirmés de

coronavirus, dont 732 cas actifs et 211 décès. Le taux de létalité a atteint 2,48% et le nombre des rétablis a poursuivi son amélioration, s'établissant à 89% des cas affectés. (Voir figure 12)

## Courbe épidémique



**Figure 12 :** La courbe épidémique au Maroc du 2 Mars au 21 septembre [30]

Le Maroc a fait un effort important en matière de disponibilité des réactifs virologiques et des laboratoires. De deux laboratoires au début de la crise, nous sommes passés à deux laboratoires mobiles et 28 laboratoires fixes répartis sur tout le territoire (Ministère de la Santé, Hôpitaux militaires et à but non lucratif).

Après le déconfinement, la situation pandémique a évolué rapidement avec l'apparition d'un ensemble de clusters industriels et familiaux, qui ont augmenté le taux d'incidence et induit une hausse du nombre de cas cumulés depuis le début de la crise jusqu'au 01 septembre 2020 à 63 781 cas confirmés, sur un total de 1 956 416 prélèvements. L'incidence cumulée étant de 172,46/100.000 habitants (avec une incidence quotidienne moyenne aux alentours de  $342,1 \pm 452,9$  cas [1-1776]). Le pic de 1776 a été enregistré le 15 août.

Jusqu'au 15 novembre 2020, le Maroc a enregistré 49 800 cas actifs dont 4779 décès.

Selon les données publiées par le Ministère de Santé, le nombre incident des patients covid 19 au Maroc jusqu'au 20 janvier 2021 était de 462 542 cas positifs et 8043 décès.

#### 4. Agent pathogène :

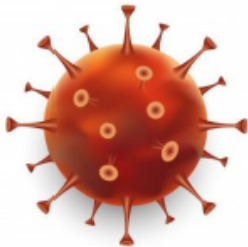
##### 4.1. Classification et taxonomie :

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN classé selon le schéma taxonomique suivant :

- Domaine : Riboviria.
- Ordre : Nidovirales.
- Sous ordre : Coronavirineae.
- Famille : Coronaviridae.
- Sous famille : Orthocoronavirinae.
- Genre : Béta coronavirus.
- Sous genre : Sarbecovirus.
- Espèce : SARS-CoV.

La sous-famille Orthocoronavirinae comprend quatre genres :  $\alpha$ -coronavirus,  $\beta$ -coronavirus,  $\gamma$ -coronavirus et  $\delta$ -coronavirus. Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus, genres  $\beta$ -coronavirus.

**Tableau XXI : Classification et taxonomie, génome et taille des coronavirus humains (HCoV) [31]**

Coronavirus humains (HCoV)	
<b>Ordre :</b> Nidovirales	
<b>Famille :</b> Coronaviridae	
<b>Sous-famille :</b> Coronavirinae	
<b>Genres :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alphacoronavirus : HCoV-229E et HCoV-NL63</li> <li>• Betacoronavirus :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Clade A: HCoV-OC43 et HCoV-HKU1</li> <li>Clade B: SARS-CoV</li> <li>Clade C: MERS-CoV</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Génome :</b> ARN monocaténaire linéaire de polarité positive ; 27 à 32 kb	<b>Taille :</b> 80 à 200 nm

#### **4.2. Nomenclature : [32]**

Le nom « coronavirus » vient des projections en forme de couronne sur leurs surfaces. « Corona » en latin signifie « halo » ou « couronne ».

D'abord dénommé « coronavirus de Wuhan » puis « nouveau coronavirus 2019 » (2019-nCoV), son nom officiel SARS-CoV-2 a été choisi le 11 février 2020 par l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), conformément à ses recommandations générales en cas d'émergence épidémiologique. La forme longue en français de l'acronyme SARS-CoV-2 est désignée par l'OMS « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère », tandis que l'Office québécois de la langue française la désigne « coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 ». [33]

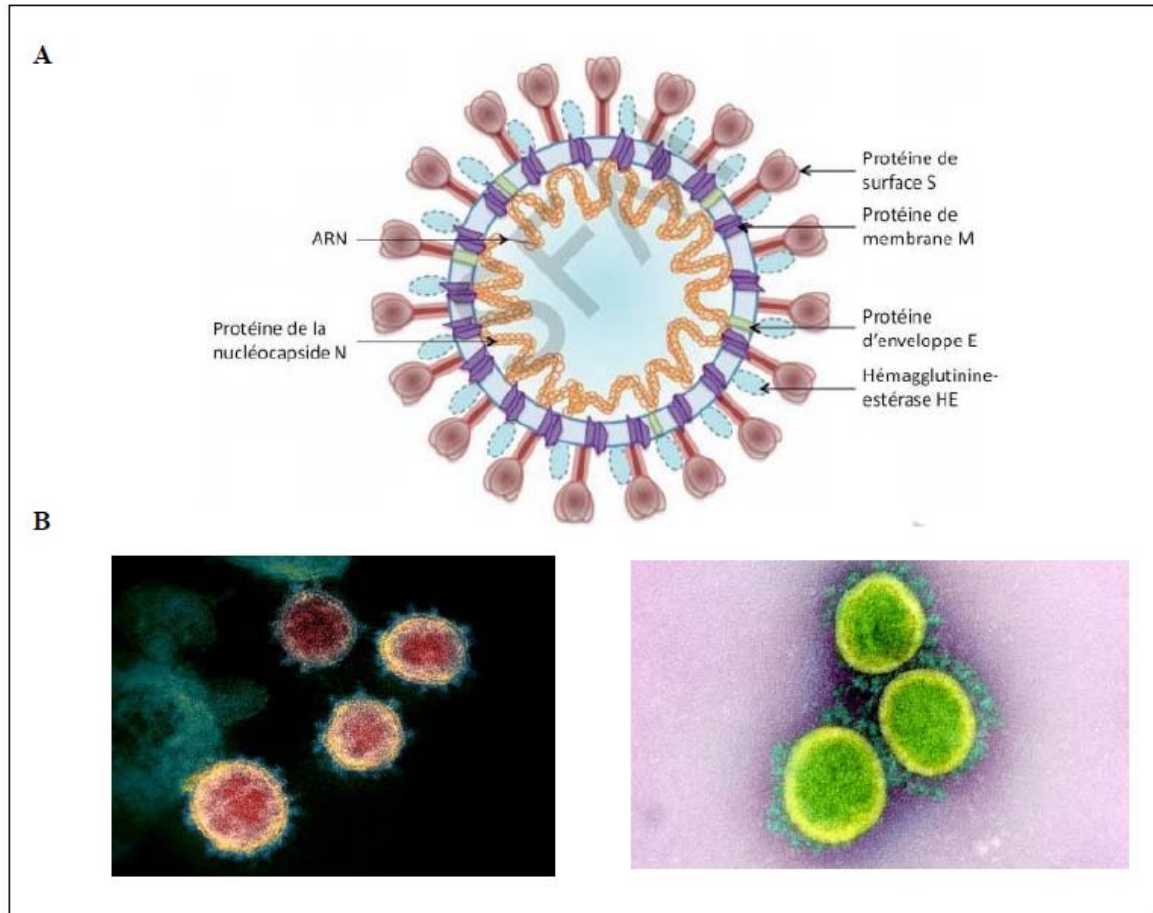
Simultanément, l'OMS donne à la maladie liée au virus le nom officiel de « maladie à coronavirus 2019 » (Covid-19 , de l'anglais coronavirus disease 2019) qui avant était informellement dénommée « pneumonie de Wuhan ».

#### **4.3. Structure du virus :**

Les coronavirus sont des particules enveloppées, pléomorphes ou sphériques, associées à un ARN simple brin positif, non segmenté, ont une nucléoprotéine, une capsid, une matrice et une protéine S. (figure 13)

Au microscope électronique, les virions des Coronavirus ont de gros peplomères qui le font ressembler à une couronne, d'où le nom corona, qui signifie « couronne ».

Les protéines virales importantes sont la protéine nucléocapside (N), la glycoprotéine membranaire (M) et la glycoprotéine de pointe (S). Le SARS-CoV-2 diffère des autres coronavirus en codant pour une glycoprotéine supplémentaire qui possède des propriétés d'acétyl estérase et d'hémagglutination (HE). [34]



**Figure 13 :** Aspect des particules infectieuses des coronavirus [31] [35] [36]

- A.** Représentation schématique de la structure du coronavirus. Les protéines S (Spike) forment une large couronne à la surface du virus. Les protéines HE (l'hémagglutinine-estérase) forment une 2<sup>ème</sup> couronne plus petite. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe. Les protéines N constituent la nucléocapside et sont étroitement liées à l'ARN génomique.
- B.** Micrographies de particules virales du SARS-CoV-2 en microscopie électronique à transmission.

#### **4.4. Le génome du SARS-CoV-2 : (Figure 14)**

Le génome des coronavirus est une molécule d'ARN simple brin de sens positif (+ ssARN). La taille du génome varie entre 27 et 32 kpb, l'un des plus grands virus à ARN connus. Le génome du SARS-CoV-2 comprend environ 30 000 nucléotides organisés en gènes spécifiques codant pour des protéines structurales et des protéines non structurales (Nsp). La structure génomique des coronavirus contient au moins six cadres de lecture ouverts (ORF). Les premiers ORF (ORF1a / b), situés à l'extrémité 5', environ les deux tiers de la longueur totale du génome, et codent pour une polyprotéine 1a, b (pp1a, pp1b). D'autres ORF sont situés sur l'extrémité 3

'code pour au moins quatre protéines structurales : les protéines de pointe (S), d'enveloppe (E), de membrane (M) et de nucléocapside (N).

Les Protéines non structurales (Nsp), qui sont générées en tant que produits de clivage des polyprotéines virales à cadre de lecture ouvert 1ab (ORF1ab), s'assemblent pour faciliter la réplication et la transcription virales. De plus, cinq protéines accessoires sont codées par les gènes ORF3a, ORF6, ORF7a ORF8 et ORF10. Le SRAS-CoV-2 semble cibler préférentiellement l'épithélium respiratoire où il pénètre dans les cellules hôtes via le récepteur de l'enzyme ACE2.

[37,38]



**Figure 14** : Représentation schématique d'un génome de Betacoronavirus classe A (HCoV-OC43)

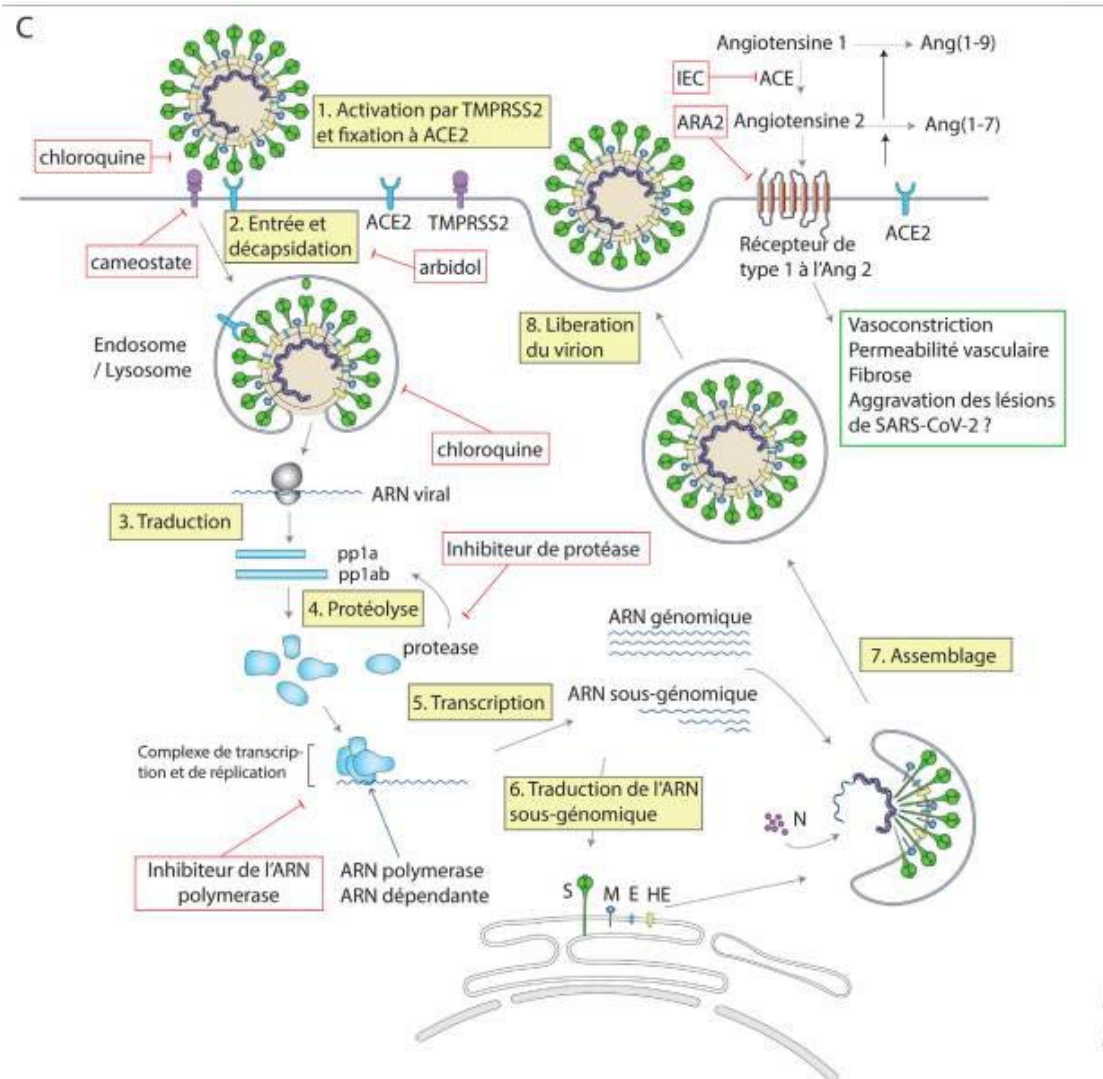
#### 4.5. Cycle de réplication du virus : (Figure 15)

Le cycle infectieux des coronavirus est de prime abord similaire à celui des autres virus à ARN.

La première étape consiste en l'attachement du virus sur son récepteur cellulaire par l'intermédiaire de la région S1 de la protéine S. Le SARS-CoV utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur, pour pénétrer dans les cellules humaines, mais même en l'absence de ses peptidases le virus arrive à entrer. Après cette étape; le virus accède au cytosol de la cellule hôte par un clivage protéolytique ,suivi d'une fusion des membranes virales et cellulaires dans les endosomes acidifiés et finalement la libération du génome viral dans le cytoplasme. Une fois que le génome viral est à l'intérieur du cytoplasme , il y aura traduction des 5' fin de l'ARN viral produisant le RdRP (l'ARN polymérase ARN dépendante) qui génère des ARNm spécifiques du virus (ARNm sous génomique ) [39,40]. Une fois les protéines structurales et l'ARN viral génomique sont constitués en quantités suffisantes, les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et

l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales « virions ». [41]

L'assemblage viral et le bourgeonnement se produisent dans les vésicules à parois lisses dans le compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique Golgi (ERGIC). La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication.



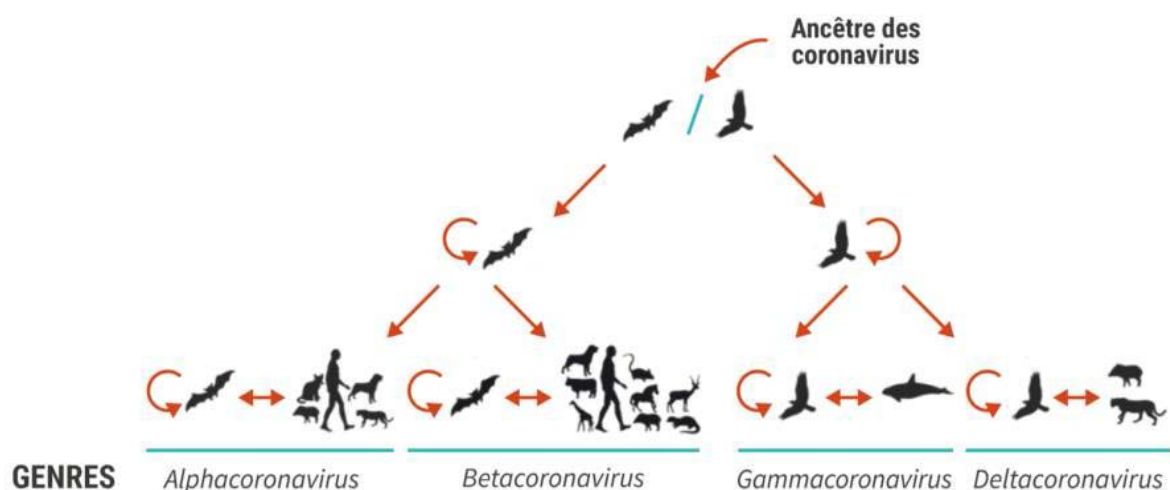
**Figure 15** : Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication [41]

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

##### a. Réservoir :

Les origines de plus de 75 % des infections à coronavirus sont considérées comme zoonotique c'est-à-dire les animaux sont la principale source des flambées. [38]

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Toutefois, les milieux de vie des chauves-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèces du virus a probablement nécessité l'intervention d'un hôte intermédiaire dans laquelle des virus mieux adaptés aux récepteurs humains peuvent être sélectionnés, favorisant ainsi le franchissement de la barrière d'espèce, c'est le cas de la civette palmée pour le SARS-CoV-1 et le dromadaire pour le MERS-CoV. Pour le SARSCoV- 2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en chine, avec une similitude phylogénique de 92 % avec SARS CoV 2, pourrait jouer ce rôle. [43,44,45]



**Figure 16 :** Évolution des coronavirus et réservoirs animaux.

##### b. Modes de transmission :

La transmission interhumaine du virus SARS-CoV-2 a été démontrée en février 2020 après qu'une contamination intrafamiliale ait été rapportée [46] :

*b.1. Transmission par voie aérienne :*

Via des gouttelettes émises au cours des efforts de toux mais aussi lors de la parole , elles passent par un contact rapproché (moins d'un mètre) et durable (au moins 15 minutes) avec un sujet contagieux. [47]

*b.2. Transmission par des aérosols :*

Elle peut se produire lorsque des gouttelettes respiratoires se mélangent dans l'air, formant des aérosols et peuvent provoquer une infection lors de l'inhalation de fortes doses d'aérosols dans les poumons dans un environnement relativement fermé. [48]

*b.3. Transmission par contact :*

Le contact de la muqueuse orale, nasale, et oculaire avec des surfaces contaminées est responsable d'une transmission virale ce qui justifie une bonne hygiène des mains. Le virus peut conserver une infectiosité pendant quelques heures à plusieurs jours sur des surfaces inertes, cela dépend notamment du type de surface (par exemple : cuivre, carton, acier inoxydable, plastique), de la température et de l'humidité ambiante [49]. Des données expérimentales récentes indiquent que le virus pourrait être présent jusqu'à :

- 4 heures sur le cuivre; 24 heures sur du carton; 48 heures (2 jours) sur de l'acier inoxydable; 72 heures (3 jours) sur du plastique.

*b.4. Transmission par contact :*

L'ARN du SARS-CoV-2 a été détecté dans les selles de plusieurs patients, et a rendu cette voie de transmission possible. [50]

*b.5. Transmission verticale :*

La transmission verticale du SARS-CoV-2 est possible, et semble se produire dans une minorité de cas d'infection maternelle à la COVID-19 au troisième trimestre (~ 3,2%). Ce taux faible de transmission verticale est dû probablement à la rareté au niveau du placenta des cellules présentant les récepteurs ACE2 et TMPRSS2 nécessaires à l'entrée du virus. [51]

**b.6. Autres voies de transmission :**

L'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit.

La possibilité d'une transmission sexuelle du virus est toujours en cours d'étude.

A noter qu'il existe des porteurs asymptomatiques peuvent le transmettre.

**c. Durée d'incubation :**

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques. [52]

Le délai d'incubation de la COVID-19 est de 3 à 5 jours en général, il peut toutefois s'étendre jusqu'à 14 jours. Pendant cette période, le sujet peut être contagieux : il peut être porteur du virus avant l'apparition des symptômes.

**d. Contagiosité : [53]**

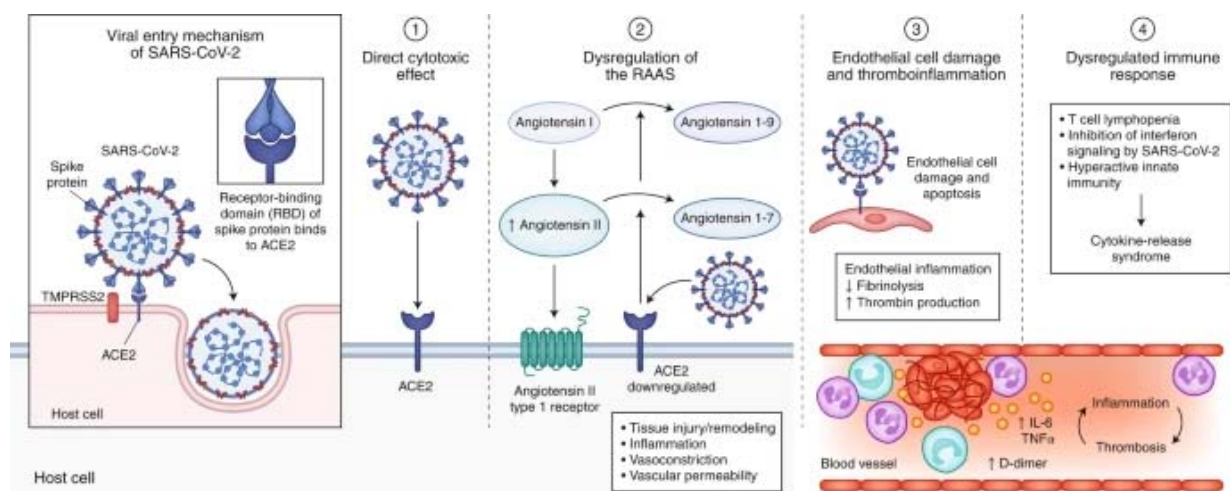
Le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux peut s'évaluer par un indicateur appelé  $R_0$  (ou taux de reproduction ou  $R$  effectif), correspondant au nombre moyen d'infections secondaires pouvant être générées à partir d'un cas index, dans une population entièrement susceptible d'être infectée, c'est-à-dire qui n'a pas été immunisée contre l'agent infectieux.

Lors du premier mois de l'épidémie en Chine, l'OMS avait estimé le  $R_0$  à 2,6 (1,5-3,5). En mars 2020, une méta-analyse montrait que ce  $R_0$  était probablement supérieur, estimé à 3,3 (médiane de 2,8 avec un intervalle interquartile à 1-2).

La pratique répétée de reverse-transcriptase polymerase-chain-reaction (RT-PCR) sur prélèvements nasopharyngé a montré que la charge virale était plus élevée lors des premiers jours de symptômes et qu'elle diminuait jusqu'au 11<sup>ème</sup> 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 7/21 patients rapportés dans une étude chinoise.

## 5. Physiopathologie : [54,55,56,57]

Les principaux mécanismes qui peuvent jouer un rôle dans la physiopathologie des lésions multi-organes secondaires à l'infection par le SRAS-CoV-2 comprennent la toxicité virale directe, les lésions des cellules endothéliales et la thrombo-inflammation, la dérégulation de la réponse immunitaire et la dysrégulation du Système rénine angiotensine aldostérone (RAAS). L'importance relative de ces mécanismes dans la physiopathologie du COVID-19 n'est actuellement pas entièrement comprise.



**Figure 17: Mécanismes physiopathologiques du SARS-COV-2. [56]**

### 5.1. Toxicité virale directe :

Le SRAS-CoV-2 a un tropisme pour les voies respiratoires, compte tenu de la forte expression de l'ACE2, son récepteur d'entrée, dans plusieurs types de cellules épithéliales des voies respiratoires, y compris les cellules épithéliales alvéolaires de type II dans le parenchyme pulmonaire. Plus tard dans l'évolution de la maladie, une réplication virale peut se produire dans les voies respiratoires inférieures, qui se manifeste dans les cas graves comme la pneumonie et le SDRA. Des études histopathologiques ont rapporté un organotropisme du SRAS-CoV-2 au-delà des voies respiratoires, y compris un tropisme rénal, myocardique, neurologique, pharyngien, et gastro-intestinal. Le mécanisme de propagation extra pulmonaire du SRAS-CoV-2, hémotogène ou non, reste insaisissable.

### **5.2. Dommages aux cellules endothéliales et thrombo-inflammation :**

Les dommages aux cellules endothéliales en vertu de l'entrée médiée par l'ACE2 du SARS-CoV-2 et l'inflammation subséquente et la génération d'un état d'hyper-coagulopathie sont d'autres mécanismes physiopathologiques proposés de la COVID-19. Les Lésions endothéliales d'origine infectieuse (caractérisée par des niveaux élevés de facteur Von-Willebrand) retrouvée dans de multiples lits vasculaires (y compris les poumons, les reins, le cœur, l'intestin grêle, et le foie) chez les patients atteints de COVID-19, peut déclencher une production excessive de thrombine, inhiber la fibrinolyse qui peut être en partie due à une production élevée de PAI1, inhibiteur de l'activation du plasminogène, et activer les voies du complément, déclenchant une thrombo-inflammation et aboutissant finalement à un dépôt de micro-thrombus et un dysfonctionnement micro vasculaire.

L'hypercoagulabilité et le syndrome inflammatoire associés au SARS-CoV-2 semblent fréquemment aboutir à une coagulopathie de consommation, CIVD aggravant le pronostic des patients. [58]

### **5.3. La réponse immunitaire à SARS-CoV-2 :**

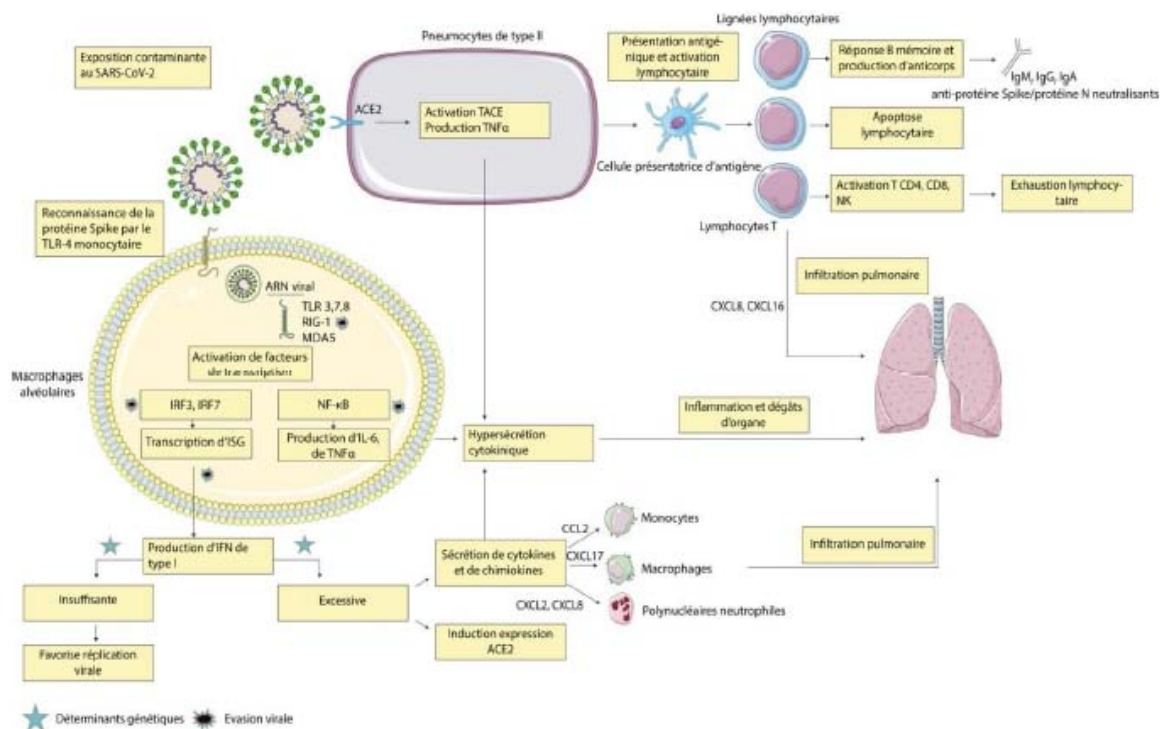
L'entrée du virus à l'intérieur de la cellule hôte va déclencher la réponse immunitaire, qui se fait initialement via l'immunité innée à travers les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : (macrophages et cellules dendritiques) [59,60]. Ces dernières comportent des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) qui permettent la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP). L'interaction PRR-PAMP induit une cascade de signalisation pour produire les cellules effectrices du système immunitaire [60,61]. L'excès de libération des cytokines proinflammatoires (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$  et les chemokines) par les cellules effectrices du système immunitaire va engendrer une hyper inflammation responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).[62,63]

D'autre part, Les CPA activées par les cytokines, expriment l'antigène du SARS-CoV-2 aux lymphocytes pour reconnaître le virus et le détruire. Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8++) éliminent les cellules infectées, alors que les lymphocytes T (CD4) stimulent la réponse humorale via les lymphocytes B pour produire des anticorps spécifiques pouvant arrêter la propagation du virus. [59,62,64]

L'infection au SARS2-CoV-2 va produire 2 types d'immunoglobulines : des IgM spécifiques qui durent 12 semaines, et des IgG d'une durée plus longue. En plus, l'exposition au virus permet la synthèse des cellules mémoires CD4 et CD8 qui peuvent durer jusqu'à 4 ans.[65]

#### 5.4. Dysrégulation du RAAS :

Le RAAS est composé d'une cascade de peptides régulateurs qui participent aux processus physiologiques clés du corps, y compris l'équilibre hydro-électrolytique, la régulation de la pression artérielle, la perméabilité vasculaire et la croissance tissulaire. L'ACE2, une aminopeptidase liée à la membrane, est devenue un puissant contre-régulateur de la voie RAAS. L'ACE2 clive l'angiotensine I en angiotensine 1-9 inactive et clive l'angiotensine II en angiotensine 1-7, qui possède des propriétés vasodilatatrices, antiprolifératives et antifibrosantes. Bien que la physiopathologie du SRAS-CoV-2 ne se limite pas exclusivement aux voies liées à l'ACE2, ces résultats peuvent avoir des implications sur les manifestations cliniques extra-respiratoires du COVID-19.



**Figure 18 :** Mécanismes suspects de la réaction immunitaire dans l'infection du SARS-CoV-2 [41].

## 6. La maladie à coronavirus Covid-19 :

### 6.1. Diagnostic du Covid-19 :

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

La covid 19 peut être asymptomatique ou symptomatique. Dans le cadre du covid asymptomatique, il s'agit de la présence de l'ARN viral dans le prélèvement nasopharyngé avec absence de signes cliniques. Dans le cas du covid symptomatique, la gravité et l'évolution du covid dépendent de l'âge du patient, son état d'immunité et de nutrition ainsi que son état général.

#### *a.1. Présentation clinique :*

L'infection par le SARS-CoV-2 semble évoluer en trois phases (figure 19). La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après le contagement et qui concernerait 70% des patients infectés. Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible et environ 3.4% des patients développaient un SDRA dans un délai médian de 8 jours après le premier symptôme [53].

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

Différentes manifestations cliniques ont été remarquées, allant de formes paucisymptomatiques ou évoquant une pneumonie, sans ou avec signes de gravité (SDRA, voire défaillance multiviscérale). Toutefois des formes avec symptomatologie digestive, état confusionnel, initialement non fébriles sont souvent au premier plan chez les personnes âgées.

#### ➤ **La fièvre :**

La fièvre est rapportée chez 71 à 89% des patients selon les études, elle peut être absente lors de l'admission. Des frissons ont également été rapportés chez 11 à 18 patients atteints de covid 19.

➤ **Signes généraux :**

L'asthénie peut être présente chez 29 à 46% des cas, les patients peuvent aussi décrire une sensation de faiblesse généralisée. Les myalgies sont rapportées dans 15 à 60% des cas.

➤ **Manifestations respiratoires :**

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

➤ **Manifestations digestives :**

Plusieurs études convergent depuis peu, dans la description des signes digestifs liés à COVID-19. Les différentes manifestations décrites sont : l'anorexie rapportée dans 10 à 41 % des cas, les nausées, les vomissements la diarrhée chez 1 à 14% des cas,. Des douleurs abdominales auraient été rapportées chez près de 2% des patients.

➤ **Manifestations ORL :**

Une augmentation des consultations médicales pour anosmie/agueusie sans obstruction nasale a également été rapportée dans le contexte de la pandémie provoquée par le SARS-CoV-2 [53].

Ces troubles de l'odorat surviennent soit avant l'apparition des symptômes généraux et ORL (dans 12% des cas), soit pendant (65% des cas) ou soit après (23% des cas).

➤ **Manifestations neurologiques :**

Les manifestations neurologiques associées à la COVID 19 sont généralement bénigne, principalement des céphalées observées en moyenne dans 25% des cas et des étourdissements dans environ 10 à 15% des cas. Une altération de la conscience (sommolence, confusion, coma) peut aussi être présente lors de l'admission des patients à l'hôpital, et est généralement associée à un mauvais pronostic.

➤ **Manifestations cutanés :**

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

➤ **Manifestations ophtalmologiques :**

Des atteintes ophtalmologiques à type de conjonctivite ont également été décrites, dont une a été objectivée par RT-PCR sur prélèvement conjonctival. Elles semblent associées aux formes sévères de la maladie [53].

*a.3. Formes cliniques du COVID 19 :*

➤ **Forme bénigne de la maladie :**

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

➤ **Forme modérée de la maladie :**

Selon l'OMS, 40% des patients présente une forme modérée de la maladie, définit par la présence de signes cliniques de pneumonie à savoir fièvre, toux, une polypnée, mais aucun signe de pneumonie sévère, y compris  $SpO_2 \geq 90\%$  en air ambiant.

➤ **Forme sévère de la maladie :**

L'OMS rapporte que l'aggravation de l'état clinique des patients est présente chez 15% des personnes atteintes de covid 19, et se définit par la présence de signes cliniques de pneumonie plus l'un des signes ou symptômes suivants : fréquence respiratoire  $> 30$  respirations/min ; détresse respiratoire sévère ; ou  $SpO_2 < 90\%$  en air ambiant.

➤ **Forme critique de la maladie :**

La covid 19 peut être responsable chez 5% des patients d'un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un état septique et un choc septique, une thromboembolie et/ou une défaillance multiviscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë.

*a.4. Facteurs de risques de forme grave : [49, 66-69]*

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

- Age avancé : un âge supérieur à 56 ans.
- Sexe masculin.
- Pathologie cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée, antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque;
- Diabète non équilibré ou compliqué ;
- pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;
- insuffisance rénale chronique dialysée ;
- obésité avec indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$  ;
- cancer évolutif sous traitement hors l'hormonothérapie ;
- patients atteints de cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins;
- Personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise.
- Personnes présentant un syndrome drépanocytaire majeur ou ayant un antécédent de splénectomie ;
- Un score Quick-Sofa  $> 1$  (c'est-à-dire la présence d'au moins deux des trois paramètres suivants : fréquence respiratoire  $\geq 22$ /minute, trouble des fonctions supérieures (confusion, désorientation, score de Glasgow  $< 15$ ), pression artérielle  $\leq 100$  mmHg) est significativement associé à la mortalité.

**b. Diagnostic biologique :**

*b.1. Eléments d'orientation :*

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

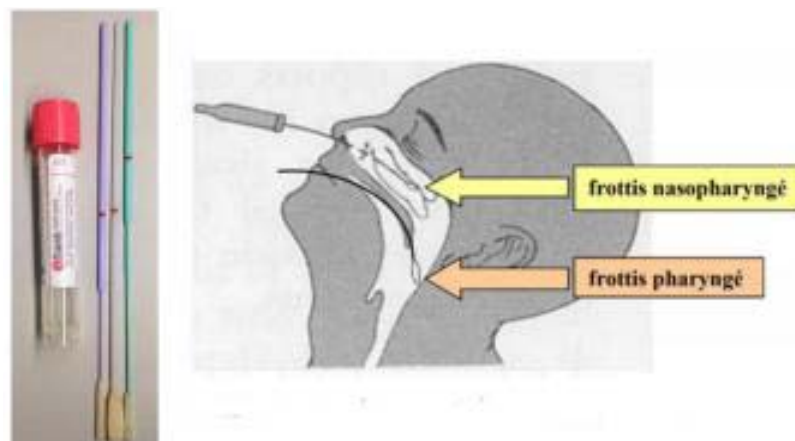
*b.2. Diagnostic virologique de confirmation :*

➤ **Reverse Transcription- Polymérase Chain Réaction ou RT-PCR :**

La méthode diagnostique de choix du SARS-CoV-2 est la détection génomique par une méthode de biologie moléculaire (Reverse Transcription- Polymérase Chain Réaction ou RT-PCR) dans les prélèvements respiratoires, de préférence sur un frottis nasopharyngé [70]. La RT-PCR est hautement spécifique avec une sensibilité variante entre 95% et 97%.[71]

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

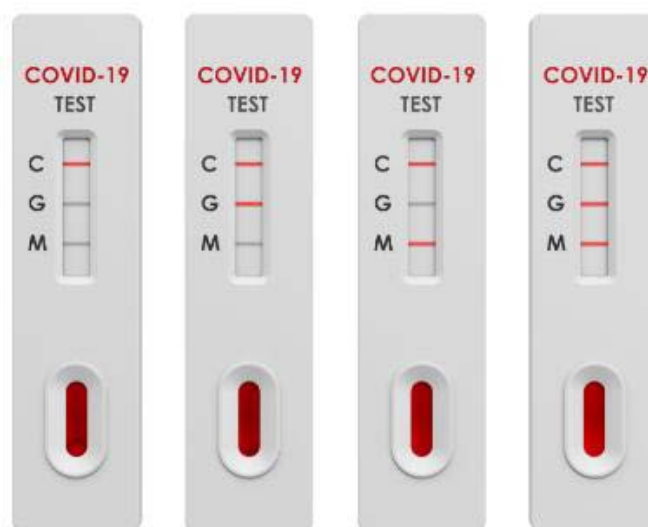
En effet, des études ont démontré que les résultats de RT-PCR réalisées sur des prélèvements respiratoires sont restés négatifs alors que ceux des frottis rectaux étaient positifs. [50]



**Figure 19 : Ecouvillon et sites des prélèvements respiratoires pour RT-PCR. [72]**

➤ **Test sérologique :**

Une autre méthode de diagnostic consiste à détecter les anticorps IgM et IgG dirigés spécifiquement contre le SARS-CoV-2, soit par des tests rapides immuno-chromatographiques, soit par des méthodes classiques immuno-enzymatiques [73]. La séroconversion est rapide, les IgM étant détectables, le plus souvent, dès le début des symptômes et les IgG, 10 à 14 jours plus tard. Ces méthodes sont complémentaires à la RT-PCR dans la mesure où elles permettent de diagnostiquer des infections à un stade plus tardif, à un moment où le virus ne serait plus présent au niveau du nasopharynx. [74]



**Figure 20 : Détection qualitative des IgG et des IgM du SARS-CoV-2**  
(Test sérologique rapide. [75])

➤ **Tests rapides antigéniques:**

Le principe repose en général sur l'immunochromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée. Leur principal avantage est le délai de rendu de résultats (environ 10-15 minutes). Cependant, avec une sensibilité de moins de 70 %, les performances de certains tests de détection d'antigène sont inférieures à celles de la PCR. Ces tests peuvent être néanmoins envisagés dans une stratégie de dépistage des individus contagieux (avec une excrétion virale importante) et pour diagnostiquer plus tôt les clusters. [76]



**Figure 21** : Exemple de test rapide antigénique. [77]

Des écouvillons naso-pharyngés étaient prélevés à l'admission au niveau des services dédiés à la prise en charge des patients suspectés de COVID-19. La mise en évidence du matériel génomique du coronavirus était réalisée au niveau du laboratoire du centre hospitalier régional Hassan II d'Agadir, par la PCR en temps réel (RT-PCR, méthode de référence du diagnostic moléculaire du SARS-CoV-2) [8]. Le test sérologique de l'infection COVID-19 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sérum, le sang total ou le plasma humain en 10 à 15 minutes [7,8]. Ce test combiné IgG - IgM, a une sensibilité de 88,66% et une spécificité de 90,63% [8]. L'utilisation simultanée de la PCR et des tests d'anticorps améliore le diagnostic aux différents stades de la pathologie [7,8].

**c. Diagnostic radiologique :**

*c.1. Radiographie de thorax: [49]*

La radiographie thoracique standard n'est pas indiquée pour explorer les suspicions de pneumonie du COVID-19 car elle n'est pas suffisamment sensible pour la détection des opacités en verre dépoli. Dans ce contexte, la radiographie du thorax n'a d'indication que pour la recherche de diagnostics différentiels (suspicion de pneumothorax, de pleurésie) ou pour les patients de réanimation.

*c.2. TDM thoracique : [22,23]*

La TDM a une place prépondérante dans le diagnostic initial et l'évaluation de l'extension de l'atteinte respiratoire. Etant donné le caractère non spécifique des signes radiologiques, la TDM thoracique est préconisée en cas de probabilité pré-test élevée (par ex; devant des signes cliniques évocateurs chez un patient hospitalisé présentant une forme sévère du COVID-19).

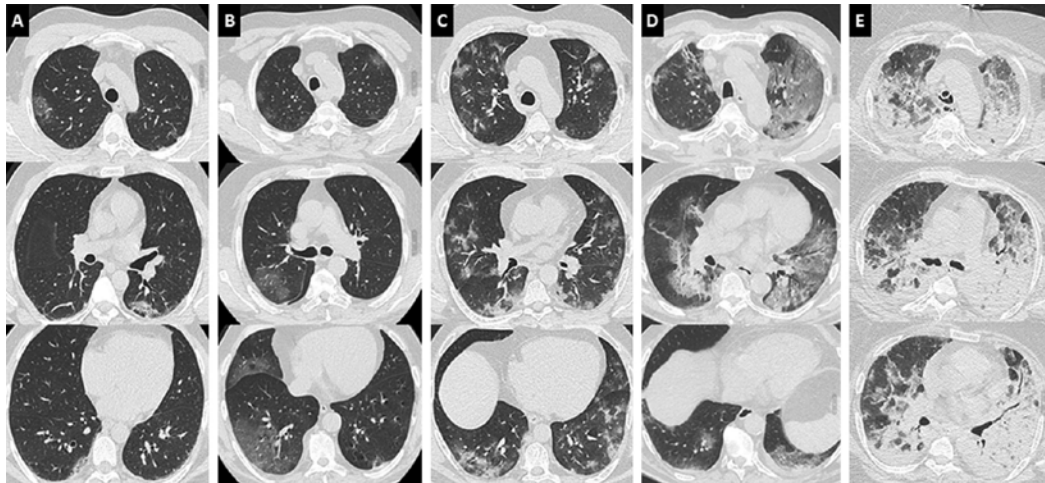
Les anomalies scannographiques les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des plages de verre dépoli (environ 80 % des cas), multifocales, bilatérales, asymétriques. L'atteinte prédomine classiquement dans les régions périphériques, postérieures et basales. Il n'y a généralement pas de syndrome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

Ces opacités en verre dépoli ont souvent été rapportées comme étant arrondies, nodulaires ou ayant un pattern de crazy-paving apparition secondaire de réticulations intra lobulaires (pic vers le 10ème jour) et de condensations linéaires. (D'avantage observé dans un stade plus tardif) (Figure 27). Les lobes inférieurs sont les plus atteints et le lobe moyen est le moins touché par la pneumopathie. Les opacités en verre dépoli pures ou associées à des condensations étaient un des patterns le plus fréquemment retrouvé.

Selon Grillet et al la réalisation d'un scanner thoracique avec injection de produit de contraste chez les patients suspects se présentant avec un état clinique sévère ou lors d'une suspicion clinique d'embolie pulmonaire est nécessaire afin d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire [24].

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

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



**Figure 22:** Différents degrés d'atteinte scannographique de la pneumonie COVID-19. [24]

## 6.2. Traitement:

Plusieurs molécules, dont l'activité anti-coronavirus ou d'autres types de virus avait été démontrée, font aujourd'hui l'objet de nombreux essais cliniques afin de trouver au plus vite une solution thérapeutique contre le COVID-19, afin, en particulier, de désengorger les services de réanimation et ainsi de sauver un maximum de vies. Il s'agit de molécules HTA (*host-targeting antivira*) ciblant indirectement le virus, comme la chloroquine, qui interférerait avec le cycle du virus en altérant possiblement l'étape d'entrée par endocytose du virus, ou de molécules qui affectent directement le virus, les DAA (*direct-acting antivira*), en interférant avec son assemblage ou sa réplication. D'autres molécules ciblent les conséquences, notamment inflammatoires, de l'infection qui sont à l'origine des détresses respiratoires observées. Toutes ces molécules HTA et DAA font l'objet d'essais intégrant des cohortes de patients plus ou moins importantes. [78]

### a. Agents thérapeutiques : [41,78,79,80]

Le SARS-CoV-2 est un virus à acide ribonucléique (ARN) qui se fixe à un récepteur cellulaire (par l'intermédiaire d'une protéine de fusion, la protéine de spicule [S]). Chez l'homme, l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (Angiotensin-Converting Enzyme [ACE2]) jouerait le rôle de récepteur à coronavirus. Une fois dans la cellule, le virus libère son ARN viral et détourne la machinerie cellulaire à son profit.

Quatre cibles potentielles de traitement se dégagent :

- **l'entrée du virus dans la cellule** : des données in vitro suggèrent que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, en s'opposant à la glycosylation d'ACE2, pourraient empêcher la pénétration des SARS-CoV [81] ;
- **le clivage et l'assemblage des protéines virales** : il s'agit de la piste des inhibiteurs des protéases utilisés dans le cadre de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (lopinavir notamment) ;
- **la réplication virale** : en bloquant l'ARN-polymérase qui permet au virus de reproduire son matériel génétique, cette recherche concerne le remdésivir ;
- **la réaction immunitaire liée à la production massive de cytokines** : l'hydroxychloroquine à nouveau, les corticoïdes, les interférons (IFN) et le tocilizumab pourraient théoriquement être utiles.

*a.1. Les antiviraux :*

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement antiviral dont l'efficacité a été confirmée contre SARS-COV-2. Bien que ces médicaments antiviraux soient prometteurs dans le traitement de COVID-19, une surveillance de leur tolérance et de leur la résistance est nécessaire.

➤ **Le remdésivir :**

Le remdésivir est un analogue nucléosidique de l'adénosine interférant avec l'ARN polymérase permettant la réplication du SARS-CoV-2, qui a été initialement développé contre le virus Ebola. Il a très vite fait partie des médicaments les plus prometteurs, avec une efficacité in vitro supérieure à celle d'autres antiviraux potentiels sur le SARS-CoV-2 et une activité in vivo chez l'animal sur d'autres coronavirus (Middle-East Respiratory Syndrome [MERS] et SARS-CoV-1).

Le remdésivir a montré une bonne efficacité in vivo chez les souris en inhibant potentiellement l'ARN polymérase (ARN-dépendante du MERS-CoV) , et en réduisant la réplication du virus conduisant à une diminution du titre viral dans les poumons de souris

infectées par le MERS-CoV et une amélioration des dommages causés aux tissus pulmonaires. Le remdésivir associé à l'IFN- $\beta$  a montré une activité antivirale contre le MERS-CoV supérieure à celle de l'association lopinavir / ritonavir et IFN- $\beta$ . De plus le remdésivir présente une bonne tolérance [82] .

Le 22 mai, les résultats préliminaires d'une étude randomisée contrôlée sur 1 063 patients (dose de charge de 200 mg IV le jour 1, suivie de 100 mg IV de dose d'entretien une fois par jour pendant 9 jours), montraient une réduction de la durée de guérison clinique chez les sujets nécessitant une oxygénothérapie (onze jours versus quinze jours pour le groupe placebo,  $p < 0,001$ ) [83]. Néanmoins, la différence de mortalité observée n'était pas statistiquement significative et l'essai ayant été arrêté prématurément, il n'était pas possible de conclure sur ce point. Cette étude a néanmoins conduit la Food and Drug Administration à attribuer au remdésivir une autorisation d'utilisation d'urgence pour les formes graves de Covid-19.

➤ **Le lopinavir /ritonavir:**

L'association lopinavir / ritonavir est un inhibiteur de protéase couramment utilisé comme une option thérapeutique dans les cas du traitement de l'infection par le VIH. Ces médicaments ont également montré une efficacité in vitro contre le coronavirus en inhibant la réplication du virus. Il a été mis en évidence que l'association lopinavir / ritonavir avec ribavirine comparé à la ribavirine seule, pourrait être utilisé en prophylaxie contre le SRAS [82,84].

Cao et al dans un essai clinique randomisé récent, a montré que chez les patients hospitalisés adultes atteints de COVID-19 sévère; le lopinavir / ritonavir (400 mg / 100 mg, deux fois par jour pendant 14 jours) n'a aucun effet bénéfique par rapport au groupe de soins standard [85] .

De plus l'anorexie, les nausées, les douleurs abdominales, la diarrhée ou la gastrite aiguë sont considérés comme les effets indésirables les plus imputables au traitement par lopinavir / ritonavir. Le risque de lésion hépatique, de pancréatite, d'éruptions cutanées sévères, de lésions rénales aiguës et d'infections secondaires, ainsi que les interactions médicamenteuses dues à

l'inhibition du CYP3A, lui ont été également imputables lors des essais cliniques. Ce qui justifie une surveillance de la tolérance de ce médicament et des inquiétudes quant à l'utilisation de schémas posologiques plus élevés ou plus longs pour l'amélioration des résultats cliniques [82,85] .

➤ **La chloroquine et l'hydroxychloroquine :**

Les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine seraient multiples, notamment une alcalisation lysosomiale induisant une inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire, un blocage de la réplication virale, une modification de glycosylation des protéines (notamment de l'ACE2) et un effet immuno-modulateur celui là est médiée par son activité d'inhibition de la signalisation des TLR7 et 9, conduisant à la diminution de la sécrétion d'IFN-I, mais également de régulation de l'activation lymphocytaire T et de la sécrétion de cytokines inflammatoires. Son utilisation à la phase initiale de l'infection pourrait alors prévenir l'évolution vers la phase inflammatoire [41,79] .

L'hydroxychloroquine est, quant à elle, indiquée dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde. Ces médicaments inhibent la réplication du SARS-CoV-2 in vitro à des concentrations difficilement atteignables dans le plasma humain, mais qui le sont possiblement dans le compartiment intracellulaire où se réplique le virus et où il se concentre, avec de plus une accumulation pulmonaire [79,86] .

L'hydroxychloroquine est mieux toléré, donc préférable et plus utilisé que la chloroquine comme option thérapeutique de Covid-19.

Wang et al ont démontré in vitro que la chloroquine est très efficace dans le contrôle de l'infection au le SRAS-COV-2 [82,87]. Son efficacité devrait être donc évaluée chez des patients humains souffrant de Covid-19. De plus, chez 100 patients COVID-19, les résultats ont démontré une supériorité des sels de chloroquine par rapport au traitement témoin, en inhibant l'exacerbation de la pneumonie, en améliorant l'imagerie pulmonaire, en favorisant la clairance du virus et en raccourcissant la durée d'évolution de la maladie [82,88]. Cependant, il est primordial de surveiller la tolérance de cette molécule.

➤ **Favipiravir et ribavirine :**

Les analogues de nucléosides sont l'une des options thérapeutiques antivirales issues des épidémies précédentes du SRAS et du MERS.

Le favipiravir et la ribavirine constituent deux des analogues de nucléosides les plus représentatifs de ces options. Ces médicaments présentent un effet antiviral en inhibant la biosynthèse des nucléotides.

Chez les patients gravement malades infectés par le MERS, il a été rapporté que l'association de ribavirine et d'interféron alpha (IFN- $\alpha$ ) réduisait significativement la mortalité à 14 jours du traitement [89]. Dans les cas du traitement du SRAS, la ribavirine et l'IFN- $\alpha$  ont été également utilisés. Cependant, la tolérance de la ribavirine est beaucoup plus faible. En effet, la ribavirine peut avoir des effets indésirables potentiellement graves tels que l'anémie et des lésions hépatiques, et l'association avec IFN- $\alpha$  ne peut cependant pas améliorer les résultats cliniques de ces patients.

*a.2. Les agents immunomodulateurs :*

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

➤ **Les anti-interleukines :**

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

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

➤ **Le plasma convalescent : [79,82]**

Le plasma convalescent est issu de patients guéris de la Covid-19. Il a été suggéré qu'il pourrait permettre une immunité passive par la transfusion d'anticorps dirigés contre le virus SARS-CoV-2. Il a déjà été utilisé dans le cadre d'autres infections respiratoires sévères virales (SARS, grippe H1N1 et H5N1, etc.). Une méta-analyse récente issue d'études observationnelles a montré qu'il pourrait diminuer la mortalité (odds ratio [OR] : 0,25, intervalle de confiance [IC] 95 [0,14-0,45]). Même si le niveau de preuve reste faible, l'Agence nationale du médicament et des produits de santé a autorisé en avril l'utilisation du plasma convalescent dans le cadre compassionnel.

Les disponibilités du plasma convalescent sont limitées par ses modalités d'obtention. Les principaux effets indésirables rapportés sont des réactions d'hypersensibilité, des syndromes pseudo-grippaux et des œdèmes pulmonaires.

➤ **Les IFN : [79,82]**

Les IFN sont les premières cytokines produites lors d'une infection virale, ils agissent sur l'immunité innée et adaptative. Les IFN recombinants ont été utilisés en association avec la ribavirine chez les patients atteints de MERS et de SARS. Les données in vitro sur le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV suggèrent une meilleure activité des IFN- $\beta$ , actuellement indiqués dans la sclérose en plaques, par rapport aux IFN- $\alpha$ , qui ont été recommandés sous la forme inhalée par les autorités chinoises dans le cadre de la lutte contre la Covid-19.

➤ **Les corticoïdes :**

Les corticoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être utiles lors de l'inflammation systémique dérégulée. Cependant, des craintes existent quant à une aggravation de l'infection et à une clairance virale retardée, en lien avec leurs effets immunosuppresseurs. Ils sont à ce titre contre-indiqués pour le traitement des symptômes de la Covid-19 [79].

Cependant, les résultats d'une étude de cohorte rétrospective chez 201 patients avec COVID-19 ont confirmé que l'utilisation de la méthylprednisolone (1 à 2 mg / kg IV par jour pendant 5 à 7 jours) pouvait être bénéfique pour les patients qui développent des SDRA et réduire le risque de décès [82,90] .

*a.3. Thérapies adjuvantes :*

➤ **Antibiothérapie : [82]**

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

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

Plusieurs travaux ont évalué l'option thérapeutique chloroquine- azithromycine dans la prise en charge du Covid-19 par une négativation rapide de la RT-PCR [91]. Les effets indésirables cardiaques des macrolides, notamment le risque d'allongement du segment QT, sont bien connus, de même que leur effet inhibiteur du cytochrome 3A4.

➤ **les anticoagulants :**

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

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRAS) résultant de l'activation du système de coagulation est également l'une des complications les plus courantes chez les patients. Un traitement à l'héparine peut donc être utile pour atténuer cette coagulopathie pulmonaire. Une méta-analyse a noté que le traitement d'appoint par HBPM peut réduire le risque de mortalité de 7 jours de 48% et le risque de mortalité de 28 jours de 37% en plus d'améliorer considérablement

le rapport PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> (l'amélioration est particulièrement importante dans le sous-groupe recevant une HBPM à forte dose  $\geq$  5000 unités / jour) [82,92].

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

➤ **Vitamines et micronutriments :**

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

Le zinc est un micronutriment essentiel. Avec des concentrations systémiques et intracellulaires strictement réglementées, et il a développé une activité antivirale efficace. Bien que les effets synergiques et ou additifs du zinc et de la chloroquine/Hydroxychloroquine ne sont pas confirmés, des auteurs ont émis l'hypothèse qu'une supplémentation efficace en zinc pendant le traitement de COVID-19 avec association CQ ou HCQ peut entraîner une augmentation des niveaux intracellulaires du zinc en général , et une inhibition plus efficace de la réplication intracellulaire du SRAS-CoV-2 améliorant ainsi les résultats cliniques des patients COVID-19 traités par CQ ou HCQ [82,93].

*a.4. Oxygénothérapie et ventilation mécanique : [82]*

Une hypoxémie peut survenir en raison d'une altération des fonctions respiratoires par COVID-19. Le traitement de supplémentation en oxygène peut corriger l'hypoxémie, soulageant les dommages aux organes secondaires causés par la détresse respiratoire et l'hypoxémie. Une méta-analyse a montré que chez les patients infectés par le COVID-19, l'incidence du Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est d'environ 15%. De plus, entre 50% et 85% des patients admis dans les services des urgences présentent une hypoxémie/ou un épuisement respiratoire. Par conséquent, un soutien respiratoire rapide et efficace peut contribuer à réduire les complications et à améliorer la survie de ces patients gravement malades.

La stratégie de soutien doit être adaptée régulièrement aux besoins en oxygène du patient. Tout d'abord, les lunettes à oxygène qui permettent un débit entre 0,5 et 3l/min. Ensuite le masque facial avec *Double Trunk Mask* (DTM) équipée de deux tuyaux latéraux qui se positionnent en dessus des lunettes à oxygène, permet une augmentation de la FiO<sub>2</sub> pour le même débit d'oxygène. Finalement, le masque réservoir pour des débits plus élevés (>10 l/min). Le recours à une ventilation non-invasive est aussi possible afin d'augmenter la pression expiratoire à visée de recrutement alvéolaire : la CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) est utilisée chez patients très hypoxémiques, tachypnéiques ou éventuellement en cas de toux incoercible (observations cliniques). En cas d'échec des mesures d'oxygénation mise en place en unité COVID, le patient est admis aux soins intensifs pour d'autres types d'oxygénation ou de ventilation nécessitant un monitoring rapproché.

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

*a.5. Autres thérapies : [41,79,82]*

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

**b. Modalités thérapeutiques :**

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

Les modalités thérapeutiques doivent dépendre :

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

**c. Objectifs :**

Le traitement du COVID 19 a pour objectif :

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

**d. Recommandations thérapeutiques de l'OMS:**

*d.1. Antiviraux, immunomodulateurs et autres traitements d'appoint pour la COVID-19 :*

L'administration des traitements suivants n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques pour traiter ou prévenir la COVID-19 [94] :

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

*d.2. Corticothérapie et covid 19 : [95]*

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

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

Le traitement est à administrer une fois par jour pendant 7 à 10 jours. La dose quotidienne doit être de 6 mg de dexaméthasone, ce qui équivaut à 160 mg d'hydrocortisone (soit 50 mg toutes les 8 heures ou 100 mg toutes les 12 heures), à 40 mg de prednisone ou à 32 mg de méthylprednisolone (soit 8 mg toutes les 6 heures).

*d.3. Antibiothérapie :*

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

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

*d.4. Prise en charge de la forme bénigne du Covid :*

L'OMS recommande de placer en isolement les cas présumés ou confirmés de covid 19 dans un établissement de soins ou à domicile (auto-isolement).

Administration d'un traitement symptomatique aux patients atteints de COVID-19 bénigne, et fournir des conseils sur les signes et les symptômes de complications justifiant des soins d'urgence. L'antibiothérapie ou l'antibioprophylaxie n'est pas recommandée chez les patients atteints de COVID-19 bénigne.

***d.5. Prise en charge de la forme modérée de la maladie :***

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

Une antibiothérapie systématique n'est pas recommandée, en dehors d'une suspicion clinique d'infection bactérienne. Une surveillance étroite des patients atteints de COVID-19 modérée afin de détecter tout signe ou symptôme d'évolution de la maladie.

***d.6. Prise en charge de la forme sévère :***

L'oxygénothérapie est nécessaire chez tout patient qui présente des signes d'urgence et à tout patient exempt de signes d'urgence dont la SpO<sub>2</sub> < 90%.

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

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

**e. Recommandations thérapeutiques au Maroc:**

***e.1. Traitement de première intention:***

Il consiste en l'administration d'une association de deux médicaments qui sont la chloroquine ou l'hydroxychloroquine et l'azithromycine selon le schéma suivant:

- Chloroquine à la dose de 500 mgx2/jour, ou Sulfate d'hydroxychloroquine à la dose de 200 mgx3/jour.
- En association avec l'azithromycine à la dose de 500 mg à J1, puis 250 mg jour de J2 à J7.
- Les cas asymptomatiques sont mis sous traitement pendant une durée de 7 jours, avec un isolement d'une durée totale de 10 jours ;

- Les cas symptomatiques sont mis sous traitement et isolés pendant une durée de 10 jours. La durée du traitement peut être prolongée de 5 jours.

*e.2. Traitement de deuxième intention:*

Le traitement de deuxième intention est basé sur l'association de Lopinavir/Ritonavir à la dose de 400 mgx2 par jour pendant 7 jours. Mais ce dernier n'a pas démontré son efficacité est donc retiré du protocole national.

*e.3. Autres :*

L'antibiothérapie est non systématique, indiquée si surinfection bactérienne, basée sur :

- Amoxicilline-acide clavulanique, 3g par jour, ou
- Moxifloxacine à la dose de 400mg/j en une seule prise, ou
- Levofloxacine à la dose de 500mg/j en une seule prise.

La vitamine C et D associés au zinc sont administrés chez tous les patients.

Les anticoagulant à dose préventive, si alitement.

**6.3. Prévention :**

**a. Moyens de prévention dans la population générale : [49,96]**

*a.1. Distanciation sociale ou physique :*

Complémentaire du confinement ou déconfinement: celle-ci doit permettre à tout individu d'être à une distance d'au moins d'un mètre de tout autre individu.

*a.2. Gestes barrières :*

Il s'agit d'un ensemble d'attitudes individuelles permettant de réduire le risque de transmission : ne pas se serrer la main, ne pas s'embrasser, tousser dans son coude etc ...

**a.3. Hygiène des mains (HDM) :**

Elle doit être scrupuleusement respectée soit par un lavage des mains à l'eau et au savon, soit par une friction hydro-alcoolique (FHA). L'HDM fait référence au lavage fréquent des mains à l'eau et au savon ou à une FHA avec un produit contenant au moins 60% d'alcool selon la norme.

L'HDM est la mesure d'hygiène la plus efficace pour prévenir la transmission croisée des virus comme le SARS-CoV-2.

**a.4. Port de masque grand public :**

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

Des règles précises doivent être appliquées pour une efficacité maximale:

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

**b. Moyens de prévention pour les professionnels de santé :**

Il convient de toujours appliquer les précautions standards de manière systématique dans tous les services des établissements de santé. Les précautions standard sont les suivantes : l'hygiène des mains, l'utilisation des équipements de protection individuelle (EPI) pour éviter le contact direct avec le sang, les liquides biologiques, les sécrétions (y compris les sécrétions respiratoires) et la peau lésée des patients. Les précautions standard comprennent également la prévention des piqûres d'aiguille accidentelles ou les blessures par objets tranchants, la gestion des déchets, le nettoyage et la désinfection du matériel et la détergence/désinfection de l'environnement.

En complément des précautions standard, les précautions gouttelettes visent à prévenir la transmission des virus respiratoires. Les professionnels de santé doivent porter un masque chirurgical dès lors qu'ils se trouvent moins de 2 mètres d'un patient. Pendant cette période épidémique, les précautions gouttelette sont à appliquer pour tout patient. Lorsque les soins sont prodigués en contact étroit avec un patient présentant des symptômes respiratoires, les professionnels de santé doivent porter une protection oculaire (masque ou lunettes de protection) pour se protéger de la projection éventuelle de sécrétions, l'hygiène des mains par lavage à l'eau et au savon ou par friction hydro-alcoolique est une mesure primordiale à chaque contact avec le patient ou son environnement.

Lors de la réalisation de gestes invasifs ou de manœuvres au niveau de la sphère respiratoire ou ORL à risque de générer un aérosol (ex. intubation/extubation, aspiration endotrachéale, fibroscopie bronchique, aérosolthérapie, kinésithérapie respiratoire, etc.), les professionnels de santé porteront un masque de protection respiratoire filtrant de type FFP2. Dans ces conditions, le port d'un masque FFP2 sera complété par le port de gants à usage unique, d'une surblouse à manches longues, d'une protection oculaire.

**c. Mesures complémentaires :**

Les risques de contracter la COVID-19 sont plus élevés dans les espaces très fréquentés et insuffisamment ventilés où des personnes infectées passent de longs moments ensemble dans une étroite promiscuité, d'où l'importance d'éviter ces espaces clos, très fréquentés.

La ventilation et la climatisation ont une efficacité relative mais elles peuvent apporter une protection complémentaire.

## II. Discussion des résultats :

### 1. Profil épidémiologique :

#### 1.1. L'âge et le genre :

Dans notre étude portant sur 298 patients, on note une prédominance féminine, 54 % des cas de sexe féminin avec un sex-ratio de 0,85.

L'âge médian était de 51 ans [45-59].

Selon l'étude de Mao et al [97] faite en chine (Wuhan), un total de 214 patients infectés par le SARS-CoV-2 a été revu. Le sexe féminin représentait 57,9 %, la médiane d'âge des patients était de 52,7 ans , ceci est concordant avec notre étude.

L'étude faite par Li et al [98] en chine avait montré qu'il y avait plus de femmes que d'hommes touchées par ce virus, 52 % sont des femmes et 48 % sont des hommes, d'âge médian de 47 ans  $\pm$  15 avec des extrêmes d'âge allant de 20 à 90 ans.

Dans l'étude de Lechien et al [99] en Belgique, a montré que la médiane d'âge était de 36,9  $\pm$  11,4 avec des intervalles allant de 19 à 77 ans. Le sexe féminin a été prédominant, de 63,1 % contre 36,9 % de sexe masculin.

**Tableau XXII : Les caractéristiques épidémiologiques des cas Covid selon différentes études [100]**

Auteur	Année	Ville	Taille de l'échantillon	Médiane d'âge	Sexe féminin (%)
Mao et al	2020	Wuhan	214	52,7	59.3
Li et al	2020	Chine	131	47 $\pm$ 15 [20-90]	52
Lechian et al	2020	Belgique	417	36,9 $\pm$ 11 [19-77]	63.1
Liu et al	2020	Chine	137	57 [20-83]	55.5
Wang et al	2020	Chine	69	42 [35-62]	54
Notre étude	2020-2021	Agadir	298	51 [19-91]	54

### **1.2. Antécédents des patients :**

Dans notre série d'étude :

- Le diabète et l'HTA ont été retrouvés respectivement chez 66 patients soit (22,14%) et 54 patients soit (18,12%).
- 13 patients étaient des tabagiques actifs.
- Une cardiopathie était notée chez 13 patients soit 4,36%.
- Une pathologie pulmonaire chronique était retrouvée chez 11 patients soit 3,69%.
- 8 patients soit 2,68% avaient une pathologie thyroïdienne.
- 4 patients soit 1,34% avaient une pathologie rhumatologique.
- Une pathologie neurologique était observée dans 1% des cas.
- 2 patients soit 0.67% étaient suivis pour une pathologie psychiatrique.
- L'insuffisance rénale, le cancer du col , la maladie cœliaque et l'infection au HIV ont été retrouvés dans 0,33 % pour chacun .

Les comorbidités sont des facteurs de risque possibles d'augmentation de la sévérité de la COVID-19. Dans l'étude Tunisienne [101], 80% des patients avaient une pathologie chronique, et l'HTA était la comorbidité la plus fréquente (55%). Dans les études similaires [102,103,104], les principales comorbidités retrouvées étaient l'HTA (15-55%), le diabète (7,4-30%) et les pathologies cardiovasculaires (2,5-15%).

L'étude faite par Goyal et al en New York [105] portée sur 393 patients a montré que 5.1% des patients étaient tabagiques, 35.8% étaient obèses, 25.2% des cas avaient un diabète, 50.1% suivi pour HTA, 5.1% des patients étaient suivis pour une pathologie respiratoire chronique obstructive (12.5% étaient asthmatiques), 13.7% suivis pour pathologie coronarienne.

Dans l'étude de Zhou et al [104] faite en chine portée sur 191 patients, 6% des patients étaient tabagiques, 30% étaient hypertendus, 19% étaient diabétiques, 8% suivis pour une coronaropathie, 3% ont une BPCO, 1% avaient un cancer et 1% des patients étaient suivis pour maladie rénale chronique.

Dans l'étude de Lechian et al [98] , les comorbidités les plus fréquentes chez les patients étaient la rhinite allergique, l'asthme, l'hypertension artérielle et l'hypothyroïdie. L'insuffisance rénale , une pathologie neurologique et la dépression figuraient dans moins de 2 % des cas .

### **1.3. Notion de contact :**

La transmission interhumaine du virus SARS-CoV-2 a été démontrée en février 2020 après qu'une contamination intrafamiliale ait été rapportée [46]

Dans notre série d'étude, 131 patients soit 43% des cas étaient en contact avec un cas confirmé ou suspect.

Dans la littérature, différents pourcentages étaient rapportés. Les résultats des études de Guan et al [102] , de Ketfi et al [106] et de Zhou et al [104] étaient les plus proches de notre étude concernant le pourcentage de contact avec un cas confirmé ou suspect.

**Tableau XXIII : Pourcentage des patients ayant une notion de contact dans différentes études**

Série	Contact avec un cas confirmé ou suspect (%)
Guan et al (n = 1099)	43,9
Ketfi et al	41
Wu et al (n = 201)	49,3
Zhou et al (n = 191)	38
Notre étude	43

## **2. Profil clinique :**

### **2.1. Circonstances de découverte :**

La covid 19 peut être asymptomatique ou symptomatique. Dans le cadre de la Covid asymptomatique, il s'agit de la présence de l'ARN viral dans le prélèvement nasopharyngé avec absence de signes cliniques. Dans le cas de la Covid symptomatique, la gravité et l'évolution dépendent de l'âge du patient, de son état d'immunité et de nutrition ainsi que son état général.

Dans la plupart des séries publiées, la majorité des patients étaient symptomatiques à l'admission ce qui était le cas dans notre étude : 79 % des patients présentaient des symptômes avant ou au moment du diagnostic. L'étude des 3711 passagers ou membre de l'équipage du

bateau de la croisière « Diamond Princess », restés en quarantaine au port de Yokohama (Japon), représentait un modèle quasi expérimental de l'infection par le SARS-CoV-2. Parmi 634 cas confirmés d'infection à SARS-CoV-2, 17,9 % étaient asymptomatiques [107]. Les formes asymptomatiques semblaient plus fréquentes chez l'enfant : estimées environ à 30 % des cas [108]. Dans notre étude seulement 21 % des patients étaient asymptomatiques et leurs diagnostics étaient faits dans le cadre du dépistage chez les sujets contact d'un cas confirmé ou suspect.

Dans notre série d'étude, le délai diagnostique moyen était de 11 jours avec des intervalles allant de 3 à 21 jours. Ce résultat était proche de ceux de la littérature [106,109,110]. En effet, la majorité des patients développaient des symptômes dans les 11,5-12,5 jours précédant l'hospitalisation. [109,110]

## **2.2. Durée d'hospitalisation :**

Selon l'étude de Luo E et al [111] , la durée médiane d'hospitalisation sans événement défavorable était de 9 jours.

Dans une autre étude réalisée en France, durant la première vague entre le premier mars et le 15 juin, portant sur 90800 patients, la durée médiane d'hospitalisation était de 20 jours. Quand le patient est passé par les soins critiques (terme mêlant la réanimation, les soins intensifs et les soins continus), et de 8 jours s'il n'a vécu qu'une hospitalisation conventionnelle [112] .

Ces résultats étaient concordants avec notre étude où la durée médiane d'hospitalisation des patients était de 9 jours .

### 2.3. Signes cliniques:

#### a. Signes généraux:

##### *a.1. Fièvre :*

Selon les trois études de Guan et al [102], Lian J et al [113] et de Liu K et al [114] , une augmentation de la température était présente durant les premiers jours de l'infection dans la majorité des cas, et représentait respectivement :

-90,1 % , 78,83 % et 75,1 % des cas si on retient comme seuil  $T > 37.5^{\circ}\text{C}$  .

-59,2 % , 36,81 % et 49,2 % des cas si on retient comme seuil  $T > 38^{\circ}\text{C}$  .

Ces résultats étaient concordants avec notre étude où la fièvre ( $T > 38^{\circ}\text{C}$ ) était présente dans 45 % des cas.

##### *a.2. Asthénie et myalgie :*

Dans notre étude, l'asthénie était le maitre symptôme (87 % des cas) et les myalgies figuraient dans 46 % des cas.

Nos résultats étaient proches des données rapportées par Ketfi et al [106] où l'asthénie représentait 80,2 % des patients de la série, les myalgies 47,7 % des cas, et supérieur aux résultats relevés dans les différentes études de Guan et al, Wu et al et Goyal et al :

- Selon Guan et al [102] : l'asthénie était retrouvée chez 38.1% des patients contre 14.9% pour les myalgies.
- Selon Wu et al [103] : l'asthénie était notée chez 32.3% des patients contre 32.3 % pour les myalgies.
- Selon l'étude de Goyal et al [105], les myalgies étaient présentes chez 23.8% des patients.

**b. Signes fonctionnels:**

*b.1. Symptomatologie respiratoire:*

- La toux était présente selon :
  - Wu et al [103] : dans 81,1 % des patients
  - Zhou et al [104] : dans 79 % des patients.
  - Goyal et al [105] : dans 79,4 % des patients.
- La dyspnée était présente chez :
  - 39.8 % selon l'étude de Wu et al .
  - 31,2 % dans l'étude de Wang et al [115] .
  - 36,6 % dans l'étude de Zhang H et al [116] .
- L'odynophagie était présente chez :
  - 20 % selon l'étude de Louhaichi S et al [101] .
  - 18,6 % dans l'étude de Ketfi et al [106] .
- La douleur thoracique était présente chez :
  - 9 % selon l'étude de Wang et al [115] .
  - 5,8 % dans l'étude de Ketfi et al .

Ces résultats étaient concordants avec notre série où les signes respiratoires étaient répartis comme suit :

- Toux : 81 %.
- Dyspnée : 34 %.
- Odynophagie : 22 %.
- Douleur thoracique : 8 %

**Dans notre série aucun patient n'a présenté de l'hémoptysie.**

**Tableau XXIV : Pourcentage des patients ayant une notion de contact dans différentes études**

Série / Symptôme	Wu	Zhou	Goyal	Wang	Zhang	Louhaichi S	Ketfi	Notre étude
Toux	81.1 %	79 %	79.4 %	-	-	-	-	81 %
Dyspnée	39.8 %	-	-	31.2 %	36.6 %	-	-	34 %
Odynophagie	-	-	-	-	-	20 %	18.6 %	22 %
Douleur thoracique	-	-	-	9 %	-	-	5.8 %	8 %

***b.2. Symptomatologie digestive:***

Les symptômes digestifs étaient très fréquents dans les études de Lechian et al [99] et de Yan et al [117] où la diarrhée était présente respectivement dans 51,1 % et 47,5 % des cas. Les nausées et les vomissements étaient notés dans 23 % et 27,1 des cas %. Ils étaient peu fréquents dans les cohortes de Guan et al [102] et Wu et al [103] où la diarrhée figurait respectivement dans 3,8 % et 5 % des cas et les nausées et les vomissements dans 5 % et 4 % des cas.

Dans l'étude de Goyal et al [105], la diarrhée était présente dans 23.7% des cas, les nausées et les vomissements chez 19.1% des patients.

Dans notre étude, 54 % des patients ont présenté une diarrhée et 18 % des vomissements, ce résultat était proche de celui trouvé dans les études de Lechian et al , Yan et al et Goyal et al , et supérieur à ceux de la cohorte de Guan et al et de l'étude de Wu et al.

***b.3. Symptomatologie neurosensorielle :***

Lechien et al ont rapporté dans leur étude multicentrique européenne respectivement 85,6% et 88% des patients avec des dysfonctions olfactive et gustative liées à la COVID-19. Ce résultat était proche de celui de notre étude où l'anosmie était présente dans 79 % des cas et l'agueusie dans 57 % des cas.

Dans les différentes études de Ketfi et al , Louhaichi S et al , la présence de céphalées chez les patients représentait respectivement 52,3 % et 55 % . Ces données étaient discordantes avec les résultats de notre série dont les céphalées étaient présentes chez 39 % patients.

***b.4. Symptomatologie ophtalmologique:***

Wu P et al [118] avaient trouvé dans leur étude que 12 des 38 patients (31,6%; IC à 95%, 17,5–48,7) avaient des manifestations oculaires liées à la COVID-19. Les auteurs décrivaient les signes suivants comme évocateurs : la conjonctivite y compris l'hyperémie conjonctivale, le chémosis, l'épiphora ou l'augmentation des sécrétions lacrymales chez des cas suspects. La confirmation de l'infection à COVID-19 était faite par la présence du virus dans les sécrétions conjonctivales.

**Dans notre série aucun patient n'a présenté des manifestations ophtalmologiques.**

**c. Forme clinique:**

Très souvent, l'infection au SARS-CoV-2 est asymptomatique ou se présente sous forme cliniquement modérée. Des complications plus graves dues à l'infection (comme SDRA, choc septique, complications thromboemboliques, myocardite fulminantes) sont décrites. Des cas de récurrence des symptômes covid après guérison clinique ont été décrits. [119]

Selon l'étude de Guan et al [102], le diagnostic de pneumonie a été posé chez 91.1% des patientes, 3.4% des patients de la série avaient présenté un SDRA et 1.1% avaient un choc.

Le taux de létalité lié à l'infection au SARS-CoV-2 dans la ville de Hubei était de 0,32% chez les moins de 60 ans, de 6,4% chez les plus de 60 ans et de 13,4% chez les patients ayant plus de 80 ans.

Les données fournies par l'étude de Goyal et al, réalisée à New York [105], indiquaient que 7.4% des patients avaient une arythmie. La bactériémie était observée dans 5.6% des cas, 4.8 % des patients avaient nécessité une thérapie de remplacement rénale, 10.2% des patients étaient décédés.

L'étude des 3711 passagers ou membre de l'équipage du bateau de la croisière « Diamond Princess », restés en quarantaine au port de Yokohama (Japon), représentait un modèle quasi expérimental de l'infection par le SARS-CoV-2. Parmi 634 cas confirmés d'infection au SARS-CoV-2, 17.9 % étaient asymptomatiques [107]. Il pourrait toute fois s'agir d'une sous-

estimation, sachant que l'âge élevé des passagers (plus de 60 ans pour la majorité) exposait à des formes plus sévères de l'infection.

Dans une étude de 24 patients infectés lors de contacts intrafamiliaux et hospitalisés pour surveillance et monitoring des symptômes, 29,2 % de patients ne présentaient ni symptômes, ni anomalies scannographiques [120].

Ces données sont discordantes avec les résultats de notre série, où 78,29 % des patients avaient une forme bénigne de la maladie. La forme modérée était observée dans 13,61 % des cas et la forme sévère dans 5,95 % des cas contre seulement 1,67 % des patients avaient une forme critique . Ceci était expliqué par la démarche diagnostique approuvée après la première vague et le dépistage précoce des sujets contacts en l'absence des symptômes.

### **3. Profil paraclinique :**

#### **3.1. Biologie :**

##### **a. Numération formule sanguine :**

La lymphopénie et la leucopénie étaient les deux anomalies de l'hémogramme les plus régulièrement retrouvées dans les différentes études. Tandis que l'anémie et la thrombopénie semblaient être plus rare.

##### **a.1. Leucocytes :**

Dans notre étude l'hyperleucocytose à PNN a été rapportée dans 12,41 % des cas. En comparaison avec d'autres études, notre résultat était proche de celle trouvée dans l'étude de Ketfi et al [106].qui était de 12 %, et inférieur à celle trouvée par wu et al [103].qui était de 34.5%.

La leucopénie dans notre étude était présente dans 3 % des cas. Ce résultat était discordant avec les données de la littérature où la leucopénie était de 10,7 % dans l'étude de Ketfi et al. 33,7 % des patients selon Guan et al et 37,2 % de cas de leucopénie était rapporté par Liu K et al [114].

Dans l'étude de Ketfi et al , la basocytémie était retrouvée chez 70,8 % des patients. Ce résultat était discordant avec notre étude où la basocytémie était présente seulement chez 0.33 % des patients.

*a.2. Lymphocytes :*

La lymphopénie dans notre résultat était présente dans 12,08 % des cas. Ce résultat était discordant avec les données de la littérature où la lymphopénie était de 83.2% dans l'étude de Guan et al [102]. 64% des patients selon wu et al et 40% de cas de lymphopénie était rapporté par Zhou et al [104].

*a.3. Hémoglobine :*

Une anémie était notée dans notre étude chez 15,43 % des patients. Ce résultat était proche de celui trouvé par Zhou et al dont l'anémie était présente chez 15 % des patients et inférieur à celui rapporté par Ketfi et al dont l'anémie était présente chez 38,7 % des patients.

La polyglobulie était objectivée chez 3 patients soit un pourcentage de 1 % des cas. Ceci était proche à celui rapporté par Ketfi et al dont la polyglobulie était présente chez 2,7 % des patients.

*a.4. Plaquettes :*

La thrombopénie était rapportée chez 5,7 % des patients de notre série. En comparaison avec d'autres études réalisées, ce résultat était proche de celui trouvé par Ketfi et al ( 6,8 % ) et par Zhou et al (7 %) et inférieur à celui retrouvé par Guan et al qui était de 36.2% .

Dans notre série , la thrombocytose était retrouvée chez 0.67 % des patients. Ce résultat était inférieur à celui retrouvé par Kefti et al qui était de 6,8 % .

Le faible pourcentage des perturbations retrouvé chez nos patients peut être expliqué par la prédominance de la forme bénigne dans notre série.

**b. Marqueurs de l'inflammation :**

***b.1. CRP :***

Chez la plupart des patients, la protéine C-réactive était augmentée, selon l'étude de Guan et al [102]. Une augmentation de la CRP était rapportée dans 60.7% des cas et dans 85.6% selon l'étude Wu et al [103].

Ces données étaient discordantes avec le résultat de notre étude dont la CRP était positive dans 45,97 % des cas. Ceci peut être expliqué par la prédominance des formes asymptomatique et paucisymptomatique dans notre série.

***b.2. Ferritine :***

Une hyperferritinémie a été rapportée dans la majorité des cohortes [49], selon l'étude de Wu [103] 78.5 % des patients avaient une hyperferritinémie et 80 % selon l'étude de Zhou [104].

Ces données étaient discordantes avec celles rapportées dans notre étude où une augmentation de la ferritinémie a été rapportée seulement chez 23,48 % des patients.

***b.3. LDH :***

En comparaison avec les études faites à l'échelle internationale, l'augmentation du taux du LDH objectivée dans notre étude (51,34 % des cas) était proche de celle rapportée dans la cohorte de Ketfi et al qui était de 52,2 % . Par ailleurs, le taux de LDH était supérieur à celui rapporté dans l'étude de Guan et al et Zhou et al qui était respectivement de 41% et 13%, et inférieur à celui relevé dans la série de Wu qui était de 98 %.

**c. Bilan hépatique :**

Dans notre série, la cytolyse hépatique était rapportée dans 18.79 % des cas . Ce résultat était proche de celui rapporté dans l'étude de Wu qui était de 21,7 % et dans celle de Guan qui était de 21,3 % . Par contre, il était inférieur à celui relevé dans la série de Zhou (31 %).

**d. Fonction rénale :**

Dans notre série d'étude, 14 patients soit 4,69 % des cas avaient présenté une insuffisance rénale fonctionnelle avec une hyper urémie chez 4,69 % et une hyper créatinémie chez 1,67 % des patients. Ce résultat était expliqué par la fréquence des manifestations digestives dans notre étude.

En comparaison avec les études faites à l'échelle internationale, le taux des patients ayant une insuffisance rénale fonctionnelle était proche de celui rapporté dans la cohorte de Wu et al qui était de 4,5 % et inférieur à ceux rapportés dans l'étude de Ketfi et Louhaichi et al qui était respectivement de 20 % et 10 % .

**e. Ionogramme sanguin :**

*e.1. Sodium et potassium :*

Dans la littérature [49,53], des anomalies de l'ionogramme sanguin ont été rapportées : l'hyponatrémie dans 12% des cas, l'hyponatrémie dans 31.5 % et l'hyperkaliémie dans 23% des cas.

L'étude faite par Ketfi et al [106] avait rapporté que l'hyponatrémie était présente dans 20.3% des cas, l'hypokaliémie dans 4,36 % des cas, l'hyponatrémie dans 5,1 % des cas et l'hyperkaliémie dans 3,4 % des cas.

Dans notre série d'étude, l'hyponatrémie et l'hypokaliémie ont été rapportées respectivement dans 14,09 % et 4,36 % des cas. L'hyponatrémie figurait seulement dans 1,34 % des cas et l'hyperkaliémie dans 1 %. Ces résultats étaient proches de ceux trouvés dans l'étude de Ketfi et al et sont expliqués par le pourcentage élevé des patients qui ont présenté des manifestations digestives (pertes digestives).

*e.2. Glycémie à jeun :*

L'hyperglycémie était rapportée dans la cohorte de Wu [103] chez 45.2% des patients. Ce résultat était inférieur à celui trouvé dans notre étude où l'hyperglycémie était rapportée dans 23,15 % des cas.

Le pourcentage de l'hyperglycémie dans notre étude était expliqué d'une part par la fréquence des patients connus diabétiques (22,14 % ) et d'autre part par les différents mécanismes physiopathologiques [103] :

- Comme le pancréas, qui régule la glycémie, est riche en ACE2, le virus serait capable de s'introduire puis de détruire les cellules productrices d'insuline ;
- La réponse immunitaire et inflammatoire produite par l'entrée du virus pourrait être à l'origine de l'altération des cellules du pancréas.
- Le virus pourrait se lier à une protéine (DPP4) qui joue un rôle majeur dans le métabolisme du glucose et de l'insuline.

### **3.2. Radiologie :**

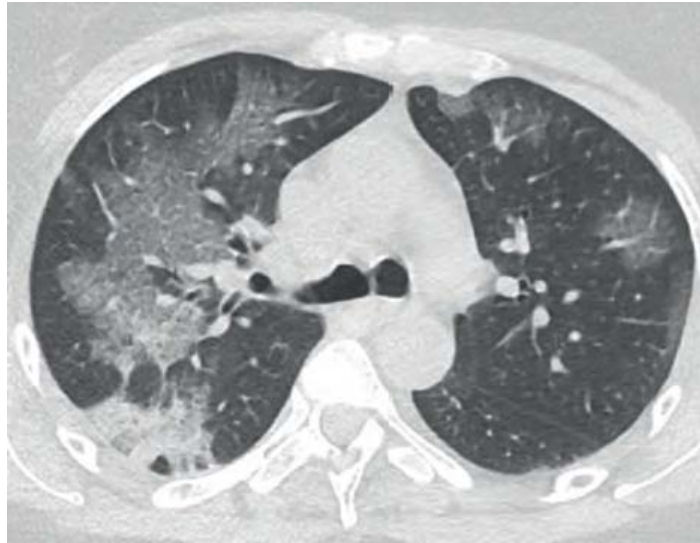
Selon l'OMS, l'utilisation de la TDM thoracique pour le diagnostic de la COVID obéit à certaines recommandations :

- Pas d'indication à l'utilisation de l'imagerie thoracique chez les contacts asymptomatiques de patients atteints de COVID-19
- Chez les patients symptomatiques présentant une COVID-19 présumée, l'OMS suggère de ne pas utiliser l'imagerie thoracique pour le bilan diagnostique de la COVID-19 lorsque le test RT-PCR est disponible et que les résultats peuvent être obtenus rapidement.
- Chez les patients symptomatiques présentant une COVID-19 présumée, l'OMS suggère d'utiliser l'imagerie thoracique pour le bilan diagnostique de la COVID-19 lorsque :
  - Le test RT-PCR n'est pas disponible ;
  - Le test RT-PCR est disponible, mais les résultats tardent à être disponibles ;
  - Le test RT-PCR initial est négatif, mais les signes cliniques suggèrent fortement la présence d'une COVID-19.

- Chez les patients présentant une COVID-19 présumée ou confirmée qui ne sont actuellement pas hospitalisés et qui présentent des symptômes bénins, l'OMS suggère d'utiliser l'imagerie thoracique en plus de l'évaluation clinique et de l'évaluation biologique pour décider de l'hospitalisation ou du retour à domicile.
- Chez les patients présentant une COVID-19 présumée ou confirmée qui ne sont actuellement pas hospitalisés et qui présentent des symptômes modérés à graves, l'OMS suggère d'utiliser l'imagerie thoracique en plus de l'évaluation clinique et de l'évaluation biologique pour décider si le patient doit être hospitalisé dans un service ordinaire ou bien dans un service de soins intensifs.
- Chez les patients présentant une COVID-19 présumée ou confirmée qui sont actuellement hospitalisés et qui présentent des symptômes modérés à graves. L'OMS suggère d'utiliser l'imagerie thoracique en plus de l'évaluation clinique et de l'évaluation biologique pour éclairer la prise en charge thérapeutique.
- Chez les patients atteints de COVID-19 chez qui les symptômes ont disparu. L'OMS suggère de ne pas utiliser l'imagerie thoracique en plus de l'évaluation clinique et/ou de l'évaluation biologique pour aider à décider si le patient peut sortir de l'hôpital.

Les manifestations TDM et leurs caractéristiques les plus souvent retrouvées comprennent d'après les différentes revues de littérature (Salehi et al et de Ye et al [122,123] et Ketfi et al [106] ) :

- Opacités en verre dépoli (91,8 % – 98 %), (opacités Non systématisées, multifocales, bilatérales, et asymétriques).
- Crazy paving (29 % – 36 %)
- Condensations linéaires (61,2 % – 64 %)
- Atteinte bilatérale des lésions (80 % – 82,4 %)
- Topographie sous pleurale (90,6 %)



**Figure 23:** Plages de verre dépoli bilatérales de topographie mixte (périphérique et centrale), par endroit nodulaire comme à gauche, avec condensation débutante sous-pleurale dans le segment postérieur du lobe supérieur droit. [22]



**Figure 24 :** Image typique de “crazy paving” caractérisée par des réticulations péri lobulaires et intra lobulaires au sein des plages de verre dépoli. L’atteinte est bilatérale à prédominance sous-pleurale. [22]

Dans notre étude, le scanner a été demandé que chez les patients qui ont présenté une aggravation secondaire de la symptomatologie ce qui concorde parfaitement avec les recommandations de l’OMS. Les signes radiologiques les plus fréquents étaient les suivants : les opacités en verre dépoli multifocale (100 %) , l’aspect de crazy paving (94,59 %) , les condensations

linéaires (70,27 %) . La topographie la plus fréquente était la localisation sous-pleurale à prédominance basale et postérieure (92%) et les lésions étaient bilatérales et asymétriques dans 84 % des cas . L'extension des lésions était dominée par la forme modérée (32%) suivie par la forme étendue (30%) alors que la forme critique ne présentait que 11% des cas.

#### **4. Profil thérapeutique :**

Le traitement de la Covid repose sur une prise en charge globale : une confirmation diagnostique par RT-PCR, une évaluation de la gravité, une prise en charge thérapeutique adéquate ainsi que préventive .

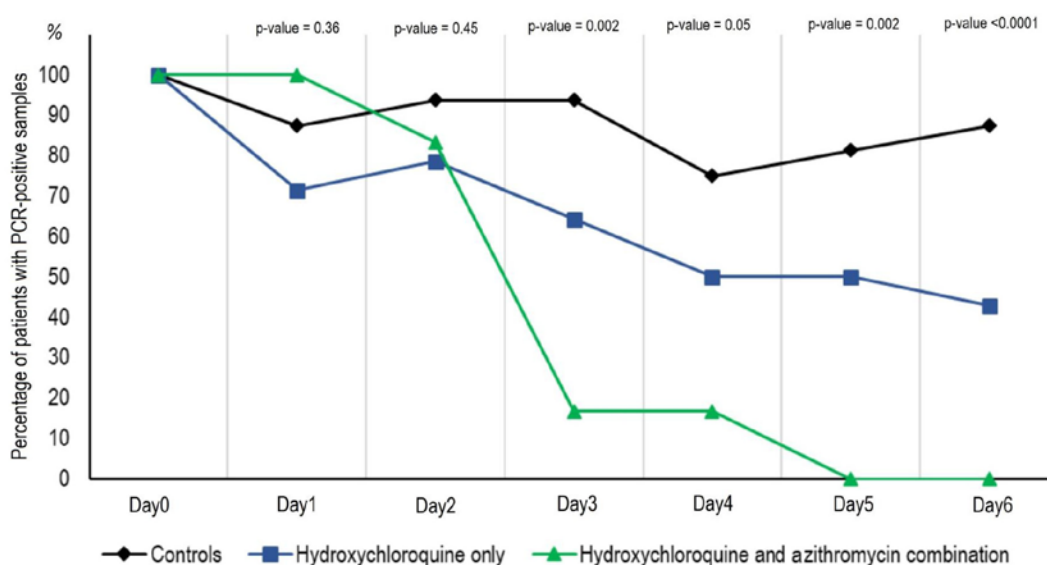
Les objectifs du traitement sont en fonction de la gravité des cas et sont comme suit :

- Obtenir la guérison
- Réduire le réservoir infectieux afin de diminuer le risque de transmission à d'autres personnes
- Eviter les complications iatrogènes
- Prévenir les éventuelles complications ainsi que le décès.

Selon les recommandations de l'OMS, les patients confirmés doivent être mis en isolement soit à domicile soit dans un établissement de soins et respecter les règles d'hygiène, leur prise en charge dépendra de la forme clinique de la maladie, l'utilisation des antiviraux, immunomodulateurs, sérothérapie, la chloroquine ou l'hydroxychloroquine avec l'azithromycine n'est pas recommandés en dehors des essais cliniques, la corticothérapie est réservée aux formes graves de la maladie, l'antibiothérapie systématique n'est pas indiquée en dehors d'une suspicion clinique ou chez les patients gravement malades.

Dans l'étude rapportée par Gautret et al, portant sur 36 patients (20 patients ont été traités par l'hydroxychloroquine contre 16 patients témoins non traités) objective que la proportion de patients qui avaient des résultats de PCR négatifs dans les échantillons nasopharyngés différait significativement entre les patients traités et les témoins aux jours 3-4-5 et 6 après l'inclusion. Au

sixième jour après l'inclusion, 70% des patients traités par hydroxychloroquine étaient guéris virologiquement contre 12,5% dans le groupe témoin ( $p = 0,001$ ). Lors de la comparaison de l'effet du traitement par l'hydroxychloroquine en tant que médicament unique et de l'effet de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine en association, la proportion de patients ayant eu des résultats de PCR négatifs dans les échantillons nasopharyngés était significativement différente entre les deux groupes aux jours 3–4–5 et 6 post - inclusion. Au sixième jour après l'inclusion, 100% des patients traités par une association d'hydroxychloroquine et d'azithromycine ont été guéris virologiquement, contre 57,1% des patients traités uniquement par hydroxychloroquine et 12,5% dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ) [91].



**Figure 25 :** Pourcentage de patients avec RT-PCR positives après le sixième jour de l'inclusion chez les patients COVID-19 traités par hydroxychloroquine uniquement, chez les patients COVID-19 traités par l'association hydroxychloroquine et azithromycine, et chez les patients témoins COVID-19. [91]

Selon l'étude rétrospective de Derwand et al [93], 141 patients avaient reçu une prescription de trithérapie (Hydroxychloroquine+azithromycine+zinc) pendant 5 jours. Des données de référence publiques indépendantes de 377 patients COVID-19 confirmés dans la même communauté ont été utilisées comme témoins non traités. Sur 141 patients traités, 4 (2,8%) ont été hospitalisés, contre 58 (15,4%) des 377 patients non traités. Un patient (0,7%)

dans le groupe de traitement était décédé contre 13 patients (3,4%) dans le groupe non traité. Aucun effet secondaire cardiaque n'a été observé. Le traitement basé sur la stratification du risque des patients ambulatoires COVID-19 le plus tôt possible après l'apparition des symptômes par trithérapie, y compris l'association de zinc et d'hydroxychloroquine à faible dose, a été associé à une diminution significative des hospitalisations.

Dans l'étude rétrospective de Lagier et al [124], portant sur 3737 patients, dont 3 119 (83,5%) traités par HCQ-Azithromycine (200 mg de HCQ par voie orale, trois fois par jour pendant dix jours et 500 mg d'azithromycine par voie orale le premier jour, 250 mg par jour pendant les quatre jours suivants, respectivement pendant au moins trois jours et 618 (16,5%) patients traités avec un autre régime.

Le traitement par HCQ-AZ a été associé à une diminution du risque de transfert en USI ou de décès (OR 0,18 IC : 0,11-0,27), une diminution du risque d'hospitalisation  $\geq$  10 jours (odds ratios 0,38 IC à 95% 0,27-0,54) et une durée plus courte de l'excrétion virale (délai avant la PCR négative: HR 1,29 1,17-1,42).

Ceci est concordant avec notre série où le traitement de référence était l'association des antipaludéens avec l'azithromycine administré dans 95 % des cas par voie orale associé à la vitaminothérapie chez tous les patients de la série avec une bonne évolution des patients.

Dans l'étude rétrospective de la série de Guan et al [102], qui comportait 1099 patients, 58% des patients avaient reçu de l'antibiothérapie, 35.8% ont été traités par l'oséltamivir, la corticothérapie a été administrée chez 204 patients soit 18.6%, l'oxygénothérapie utilisée dans 41.3% des cas, la ventilation mécanique a été initiée beaucoup plus chez les patients présentant une atteinte sévère de la maladie plus que chez les patients qui présentait une forme non sévère (ventilation non invasive, 32,4% contre 0%; ventilation invasive, 14,5% vs 0%).

Dans la cohorte respective de Wu et al, portait sur 201 patients, 97.5% des patients ont reçu une antibiothérapie empirique. La corticothérapie à base de méthylprednisolone a été administrée chez 62 patients (30.8%), 165 (82.1%) patients ont nécessité une oxygénothérapie (48.8% seulement par des lunettes).

Ces résultats étaient discordants avec notre étude où 17.44 % des patients ont nécessité une oxygénothérapie, l'antibiothérapie à base de céphalosporine de troisième génération chez 12,41 % ayant des signes de surinfection , la corticothérapie dans 18,12 % des cas, l'anti coagulation a été administrée à dose curative dans 15,43 % des cas, et prophylactique dans 19,43 % des cas. Cette discordance peut être expliquée par la prédominance de la forme bénigne et au faible pourcentage d'aggravation des patients au cours de leur hospitalisation, résultat d'un dépistage précoce des patients.

La non administration de la vitaminothérapie ( $p < 0.001$  : OR=11.959; 95%IC= [3.130–45.690]) était un facteur de risque associé à l'évolution défavorable des patients. Ce résultat concorde parfaitement avec l'étude d'Annweiler al [125] qui a rapporté qu'une supplémentation régulière en bolus de vitamine D3 était associée à un COVID-19 moins sévère et un meilleur taux de survie chez les personnes âgées fragiles hospitalisées.

Ainsi une étude de cohorte observationnelle rétrospective a été réalisée à l'hôpital del Mar de Barcelone avait objectivé que des taux sériques de zinc inférieurs à 50 µg / dl à l'admission étaient en corrélation avec une forme clinique plus sévère, un temps plus long pour atteindre la stabilité et une mortalité plus élevée. La cause est probablement une combinaison d'un déséquilibre du système immunitaire et d'un impact direct sur la réplication virale.

## **5. Profil évolutif :**

L'évolution le plus souvent dans 80% est favorable et brève, la température décroît en 2 à 4 jours, parallèlement aux autres signes ; l'asthénie et la toux peuvent persister plus de 2 semaines [49].

Dans notre série, l'évolution clinique était favorable avec guérison dans 95.3% des cas et défavorable chez 15 patients : 9 (3.02%) patients ont été admis en réanimation et 5 (1.67 %) ont décédé.

### **5.1. Complications cardiovasculaire: [53,126,127]**

Sur 113 patients décédés de l'infection analysés rétrospectivement, 49 % présentaient une défaillance cardiaque, dont la moitié n'avait pas d'antécédent de maladie cardiovasculaire. Cinq cas de myocardites fulminantes ont également été rapportés. Plus récemment, Doyen et al ont rapporté, chez un patient de 69 ans infecté par le SARS-CoV-2, une myocardite a été objectivée par des anomalies de l'ECG, une élévation de la troponine et un rehaussement retardé subépicaire après injection de gadolinium sur l'IRM cardiaque.

**Dans notre série, aucune complication cardiaque n'a été notée.**

### **5.2. Complications neurologiques :**

Dans l'étude de Mao et al [97], 36,4 % des 214 patients inclus présentaient des signes neurologiques. Ces signes étaient plus fréquents chez les 88 patients atteints d'une forme sévère de la maladie, parmi lesquels on retrouvait une confusion (14,8 %), une atteinte neuromusculaire (19,3 %) et des accidents vasculaires cérébraux (5,7 %). Par ailleurs, des cas d'épilepsie et d'encéphalopathie nécrotique ont été rapportés. Enfin, le tropisme neurologique viral pourrait participer à la détresse respiratoire provoquée par le SARS-CoV-2.

Dans une étude anglaise portant sur 153 patients, 77 des 125 patients (62 %), dont les données cliniques étaient complètes, ont présenté un événement vasculaire cérébral, dont 57 accidents vasculaires cérébraux ischémiques, neuf hémorragies intracérébrales et une vascularite. 31 % des 125 patients se sont présentés avec une altération de la vigilance : neuf (23 %) avec une encéphalopathie non spécifique et sept (18 %) avec une encéphalite. Les 23 autres patients (59 %) présentaient des troubles psychiatriques dont la plupart (92 %) étaient qualifiés de novo. [128]

**Dans notre série aucun patient n'a présenté de complications neurologiques.**

### **5.3. Complications rénales :**

Selon la cohorte de Cheng réalisée en Chine, une étude prospective portant sur 701 patients. L'insuffisance rénale était notée chez 5% des cas, une protéinurie dans 44% et l'hématurie dans 27% [129].

Selon l'étude de Hirsch et al portant sur 5449 patients réalisée dans 13 hôpitaux universitaires et communautaires de New-York. L'insuffisance rénale aigüe était développée chez 36.6% des patients dont 14.3% avaient nécessité une thérapie de remplacement rénale [129].

Dans l'étude de Pei et al en chine réalisée sur 333 patients. L'insuffisance rénale était marquée chez 5% des cas, une protéinurie dans 66% et l'hématurie dans 42% [130].

**Dans notre série, 14 patients avaient présenté une insuffisance rénale fonctionnelle, dont le diagnostic était posé sur l'augmentation de l'urée plasmatique et de la créatinine sérique.**

#### **5.4. Complications thromboemboliques :**

Dans une cohorte de 184 patients néerlandais hospitalisés aux soins intensifs. La probabilité cumulée de la MTEV, sans dépistage systématique mais avec thromboprophylaxie, était de 27 % (IC 95 % : 17-37) à environ 2 semaines de suivi. L'embolie pulmonaire était la complication la plus fréquente dans 25, 81 %.

Une cohorte prospective française de SDRA, également dans plusieurs unités de soins intensifs, rapporte une proportion de MTEV de 17% malgré une thromboprophylaxie systématique [131].

Helms et al ont observé une incidence de complications thromboemboliques de 18,0% dans une population de 150 patients hospitalisés en réanimation (16,7% des patients avaient une embolie pulmonaire et 2,0% avaient une thrombose veineuse profonde) [132].

## **6. Perspectives d'avenir :**

### **6.1. La vaccination:**

L'élaboration d'un vaccin contre la covid serait un pas de géant dans la lutte contre la maladie et la clé d'un déconfinement total en toute sécurité.

La principale cible antigénique à l'heure actuelle est la sous-unité S1 de la protéine Spike, à l'instar des vaccins développés pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV car son exposition membranaire facilite sa reconnaissance par le système immunitaire. De plus, cibler ce site

permettrait d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules. Cependant, d'autres sites de la protéine Spike ou d'autres protéines non structurales pourraient être de bons candidats. Une fois la cible antigénique définie, plusieurs stratégies vaccinales peuvent être évaluées: vaccination à partir d'ARN, d'ADN, de protéine recombinante, ou de vecteur viral [41].

Différentes approches sont explorées afin de mettre au point un vaccin capable d'induire une immunité protectrice et durable contre le Sars-CoV-2 : acides nucléiques (issus de l'acide désoxyribonucléique [ADN] ou de l'ARN), vecteurs viraux (réplicatifs ou non réplicatifs), pseudo-particules virales, vaccins sous-unitaires, vaccins vivants atténués et virus inactivés [79,133].

La Russie, la Chine et Cuba sont les premières à injecter massivement un vaccin. Le vaccin russe Gam-Covid-vac non commercial **Sputnik V** est le premier au monde à être homologué, , un vaccin viral à deux vecteurs basé sur l'adénovirus humain, l'adénovirus recombinant de type 5 (Ad5) et l'adénovirus de type 26 (Ad26). La Chine aurait déjà vacciné 350 000 personnes début octobre 2020 [134].

Le **BNT162b1**, un vaccin à ARNm modifié formulé par nanoparticules lipidiques qui code la glycoprotéine RBD de pointe du SARS-CoV-2 trimérisée par l'addition du domaine C-terminal) de la fibritine du phage T4 et le vaccin BNT162b2 qui code pour l'antigène protéique S (Spike) mutée pour la conserver dans sa forme préfusionnelle. Les réactions locales et les événements systémiques étaient dose-dépendants, généralement légers à modérés et transitoires. Les concentrations d'IgG de liaison à la RBD et les titres de neutralisation du SARS-CoV-2 dans les sérums augmentaient avec le niveau de dose et après une seconde dose durant la phase I/II [135,136]; le 9 novembre 2020, Pfizer annonce que le candidat vaccin contre le COVID-19 qu'il prépare en partenariat avec BioNTech est efficace à 90 % [32] (94 cas symptomatiques de covid diagnostiqués durant l'essai impliquant environ 44 000 personnes) [137].

Le vaccin candidat SARS-CoV-2 de Sinopharm baptisé **BBIBP-CorV**, est un vaccin inactivé, les résultats de phase 1 et 2 de l'essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo a montré que le vaccin inactivé administré à deux doses était sûr et bien toléré chez les individus en bonne santé à toutes les doses testées dans deux groupes d'âge (18 à 59 ans ou

plus) testés initialement IgM et IgG négatives, et les effets indésirables les plus courants étaient une douleur au site de l'injection, suivie par la fièvre comme étant le seul effet systémique, qui étaient légères et spontanément résolutive et aucun effet indésirable grave a été noté, avec une réponse immunitaire humorale robuste a été observée chez tous les vaccinés ainsi pour les résultats de la phase I. Les titres d'anticorps neutralisants étaient plus élevés au jour 42 chez les vaccinés que chez les receveurs du placebo, alors que dans la phase 2 les titres d'anticorps neutralisants induits par le vaccin au jour 28 étaient significativement plus élevés chez ceux qui ont reçu 4 µg au jour 0, puis à nouveau le jour 14, 21 ou 28 que chez ceux qui n'ont reçu que les 8 µg uniques au jour 0 [138,139].

Le Maroc a adopté ce vaccin comme étant un des pays a participé aux essais cliniques (600 volontaires marocains suivis dans les CHU de Rabat et Casablanca) et une campagne de vaccination nationale a eu lieu depuis fin 2020.

Il est impératif de prévenir et de minimiser ces risques de réponses immunitaires inappropriées en faisant le bon choix de plateforme et de modèle animal pour les tests. Il est également essentiel de sélectionner le bon antigène: certains domaines du virus pourraient induire des anticorps hautement neutralisants. Il faudra enfin opter pour un suivi renforcé lors des essais cliniques chez l'humain. Sans oublier le risque de survenue d'une ou plusieurs mutations du virus entre le moment de la conception du vaccin et sa mise sur le marché, et donc le rendre moins actif ou inactif contre certaines souches mutées [140,141].

## **6.2. Perspectives thérapeutiques :**

### **a. TMPRSS2 comme cible thérapeutique : [142]**

TMPRSS2. Il s'agit d'une enzyme de la famille des protéases, qui comprend plusieurs domaines structuraux. Le principal, qui est responsable de l'activité protéolytique de la protéine (domaine sérine protéase), coupe la protéine S du virus en de multiples endroits. Il s'agit d'une étape déterminante pour que le SARS-CoV-2 entre dans la cellule. On distingue aussi sur TMPRSS2 un site localisé à proximité du site actif, que l'on qualifie d'exosite, et qui joue un rôle crucial pour aider la protéine S à s'orienter correctement avant arrimage.

La TMPRSS2 est une cible thérapeutique intéressante, des expérimentations cellulaires menées par ailleurs ont montré que le virus avait d'importantes difficultés à entrer dans la cellule lorsque TMPRSS2 est inactivée ou bloquée. De plus, c'est une protéine de l'hôte : il y a donc peu de risque de voir émerger des mutations qui conduisent à une résistance au traitement si on la bloque, un phénomène plus fréquent lorsque les approches thérapeutiques ciblent des protéines virales, selon Bruno Villoutreix qui a mené ce travail. Finalement, ils ont pu établir une liste de composés théoriquement capables d'interagir avec le site protéolytique (plus de 150 molécules) ou l'exosite (une centaine) de TMPRSS2, et donc d'inhiber l'intégration du virus dans les cellules de l'hôte, classés par ordre d'affinité, comme le tanogitrin, l'otamixaban, l'argatroban, le benexate.

**b. Association remdésivir et diltiazem : [143]**

Le remdésivir et le diltiazem, seules et en combinaison a été évalué sur des épithéliums respiratoires humains d'origine nasale et bronchique infectés reconstitués *in vitro*. Le remdésivir présente une activité antivirale contre les virus à ARN dont fait partie le SARS-CoV-2. Le diltiazem, lui, est un antihypertenseur. Il a déjà été caractérisé et repositionné afin de stimuler fortement la réponse immunitaire innée antivirale endogène, notamment contre les virus influenza et les pneumovirus. La toxicité chez l'humain de ces deux molécules repositionnées a aussi déjà été évaluée, ce qui permet de réduire considérablement les délais de leur développement clinique pour leur nouvelle indication thérapeutique contre le SARS-CoV-2.

Les résultats de cette étude montrent une réduction significative de la charge virale dans les épithéliums infectés par le SARS-CoV-2 lorsqu'ils sont traités par le remdésivir. Cet effet est accru lorsque le diltiazem est ajouté en combinaison.

**c. Nouvelle stratégie thérapeutique visant à bloquer la calprotectine et la myélopoïèse :**

Une étude rapportée par Silvin et al [144], révèle que les patients atteints d'une forme grave de Covid-19 présentent un déficit des fonctions de l'immunité innée des cellules myéloïdes (fraction des globules blancs) comme les polynucléaire neutrophiles, monocytes),

associé à un taux très élevé de calprotectine, une protéine pro-inflammatoire de la famille des alarmines, dans le sang. Ces résultats permettent de proposer un test diagnostique susceptible d'identifier rapidement les patients risquant de développer une forme sévère de la maladie et ouvrent la voie à une approche thérapeutique inédite : le blocage du récepteur de la calprotectine, une protéine pro-inflammatoire de la famille des alarmines.

Un diagnostic précoce d'une forme grave peut être réalisé par la combinaison d'un dosage de calprotectine et d'un test de routine de cytométrie en flux implantable dans les laboratoires d'hématologie.




***RECOMMANDATIONS***




- Le diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 doit être suspecté devant : [145]
  - Symptômes d'affection aiguë des voies respiratoires (par ex. toux, maux de gorge, souffle court, douleurs thoraciques) ET/OU
  - Fièvre sans autre étiologie ET/OU
  - Apparition soudaine d'une anosmie et/ou d'une agueusie (perte de l'odorat et du goût) ET/OU
  - Etat confusionnel aigu ou détérioration de l'état général chez une personne âgée sans autre étiologie.
- La COVID-19 peut aussi se présenter avec d'autres symptômes moins fréquents et moins spécifiques (lésions dermatologiques, atteinte cardiaque, ophtalmologique, rénale...).
- Améliorer la prise en charge de la covid en réduisant le délai entre la contamination et le début du traitement (tester plus vite ; obtenir le résultat plus vite ; démarrer le traitement plus vite).
- Respecter les règles d'hygiène et de prévention afin de protéger le système de santé (possibilité de prendre en charge les patients atteints de Covid-19 nécessitant une hospitalisation, notamment en réanimation), les professionnels et de limiter au maximum la transmission interindividuelle dans la population dans le cadre du déconfinement.
- Assurer la disponibilité des antiseptiques dans tous les services de soins.
- Assurer la disponibilité du matériel de protection en permanence et en quantité suffisante.□
- Sensibiliser la population de l'importance de la vaccination contre le SARS-CoV-2.
- Eviter que le système de santé soit dépassé, c'est pour cela il faut:
  - Organiser des centres de santé référents.
  - Assurer un suivi pour les malades traités à domicile.
  - Augmenter les capacités des tests Covid des laboratoires publics, ainsi qu'augmenter le nombre des laboratoires privés accrédités.
  - Insister sur les mesures barrières et l'isolement des malades suspects en attendant le résultat de la RT-PCR avec des messages de sensibilisation dans les médias pour éviter la contamination des sujets contacts.

- Pour les malades à risque, faciliter l'accès aux prélèvements au moindre signe pour éviter les retards diagnostique et thérapeutique : Ces malades doivent être prioritaires avec un circuit spécifique.
- Implications du secteur privé dans la prise en charge des malades Covid qui ont une couverture médicale.
- La mise en place du protocole de prévention au travail.
- Encourager la vaccination anti grippale et anti pneumococcique pour les personnes à risque.



***CONCLUSION***



La covid 19 est une maladie respiratoire émergente, déclaré par l'OMS comme étant une pandémie, due à une infection par un nouveau bêtacoronavirus « le SARS-CoV-2 », dont le tableau clinique est variable allant de forme asymptomatique au SDRA, la forme bénigne et modérée sont les plus fréquentes, avec possibilité de réinfection.

L'étude des caractères épidémiologiques, cliniques de la Covid 19 au centre hospitalier régional Hassan II d'Agadir, nous a permis de mieux comprendre le profil de nos patients présentant l'infection à SARS-CoV-2, de détecter les défaillances en matière de prophylaxie, de diagnostic, de traitement, de suivi et de prise en charge de cette pathologie. Cela va nous aider à apporter les solutions nécessaires pour améliorer la qualité de prise en charge des malades en cas de nouvelle vague.

Cependant, notre étude a certaines limites. La première concerne le recueil des données cliniques qui était dans des conditions de crise, ne nous permettant pas un recueil optimal. Par ailleurs, nous avons cherché d'autres moyens pour compléter au maximum les données nécessaires (appels téléphoniques, registres des prélèvements, bases de données de la délégation ...). La seconde concerne le plateau technique, certains tests biologiques n'étaient pas disponible ainsi que l'accès à la TDM thoracique vu que c'est une structure de santé publique. Par conséquent, cela pourrait entraîner une sous estimation dans la prévision des facteurs d'aggravation et du décès des patients.

La lutte contre cette pandémie doit se faire par des sensibilisations répétées de l'importance des mesures préventives, ainsi d'encourager la vaccination.



***ANNEXES***



## Annexe 1:

### Profil épidémiologique ,clinique, biologique et radiologique des patients COVID 19 hospitalisés au CHR Hassan II d'Agadir

#### Fiche d'exploitation

Numéro d'ordre ....

#### I. IDENTITE :

- |                            |                                   |                                       |                                     |
|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| - Age (années) : .....     | Sexe :                            | <input type="radio"/> M               | <input type="radio"/> F             |
| - Origine :                | <input type="radio"/> Urbain      | <input type="radio"/> Rural           |                                     |
| - Niveau socioéconomique : | <input type="radio"/> Bas         | <input type="radio"/> Moyen           | <input type="radio"/> Elevé         |
| - Niveau d'étude :         | <input type="radio"/> analphabète | <input type="radio"/> école coranique |                                     |
|                            | <input type="radio"/> primaire    | <input type="radio"/> secondaire      | <input type="radio"/> universitaire |

#### II. ANTECEDANTS :

- |   |   |                                      |
|---|---|--------------------------------------|
| - Notion de contact :   | <input type="radio"/> oui                       | <input type="radio"/> non            |
| - Délai diagnostic (intervalle entre la date d'apparition des symptômes et la date d'hospitalisation) : ..... | (jours)   |                                      |
| - Durée de séjour à l'hôpital : .....   | (jours)   |                                      |
| - HTA <input type="radio"/>   | - Diabète <input type="radio"/>                 | - Tabac actif <input type="radio"/>  |
| - Pathologie pulmonaire chronique et allergie <input type="radio"/>   | - BPCO <input type="radio"/>                    | - Cardiopathie <input type="radio"/> |
| - Insuffisance rénale <input type="radio"/>   | - Pathologie thyroïde <input type="radio"/>     | - Cancer <input type="radio"/>       |
| - Immunodépression <input type="radio"/>  | - Pathologie neurologique <input type="radio"/> | - Autres :                           |
| - Pathologie psychiatrique <input type="radio"/>  |   |                                      |

#### III. CLINIQUE :

- |                             |  |  |  |                                |
|-----------------------------|--|--|--|--------------------------------|
| - Asymptomatique            |  |  |  |                                |
| - <b>Généraux :</b>         | <input type="radio"/> Fièvre (> à 38 °C) | <input type="radio"/> Myalgie            | <input type="radio"/> Asthénie           | <input type="radio"/> Anorexie |
| - <b>Respiratoire :</b>     | <input type="radio"/> Toux               | <input type="radio"/> Odynophagie        |  |                                |
|                             | <input type="radio"/> Rhinorrhée         | <input type="radio"/> Douleur thoracique | <input type="radio"/> Hémoptysie         |                                |
|                             | <input type="radio"/> Dyspnée            |  |  |                                |
| - <b>Digestive :</b>        | <input type="radio"/> Diarrhée           | <input type="radio"/> Vomissements       | <input type="radio"/> Douleur abdominale |                                |
| - <b>Neurosensorielle :</b> | <input type="radio"/> Céphalées          | <input type="radio"/> Anosmie            | <input type="radio"/> Agueusie           | <input type="radio"/> Vertige  |





## Annexe 2:

### I. Définitions des cas au 13/11/2020 (selon le protocole national) :

<b>Cas suspect</b>	<p>Toute personne présentant :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Des signes d'infection respiratoire aiguë (Toux, mal de gorge, difficulté respiratoire...etc.) avec ou sans fièvre ; <b>ou</b></li> <li>2. Une fièvre <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> non expliquée par une autre étiologie évidente, accompagnée de myalgies ou d'asthénie ou de céphalées ; <b>ou</b></li> <li>3. Une infection respiratoire aiguë sévère ; <b>ou</b></li> <li>4. Une perte de l'odorat ou du goût ou une odynophagie d'installation brutale et sans étiologie évidente.</li> </ol>
<b>Cas confirmé</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Toute personne chez qui une infection au SARS-CoV-2 a été confirmée par examen moléculaire (RT-PCR ou test équivalent) ou par un test antigénique rapide.</li> <li>2. Tout cas suspect avec les <u>2 critères suivants</u> : <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <b>Images à la TDM</b> évocatrices de COVID-19 ; <b>et</b></li> <li>b. <b>Contexte épidémiologique évocateur</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contact avec un cas confirmé pendant la période de contagiosité ; <b>ou</b></li> <li>• Lien épidémiologique avec un cluster ; <b>ou</b></li> <li>• Professionnel de santé exerçant dans une structure de soins ou dans un laboratoire.</li> </ul> </li> </ol> </li> </ol>

### II. Définitions d'un décès COVID-19 :

<b>Cas possible de décès par COVID-19</b>	Tout décès sans cause évidente, survenu suite à un tableau clinique correspondant à un cas suspect de COVID-19.
<b>Cas confirmé de décès par COVID-19</b>	<p>Tout décès</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Survenant chez un cas confirmé de COVID-19, conformément à la définition ci-dessus ; <b>et</b></li> <li>b. En l'absence de toute autre cause évidente pouvant expliquer le décès en dehors de l'infection à SARS-CoV-2, (e.g. un traumatisme) ; <b>et</b></li> <li>c. Sans période de guérison complète entre la maladie et le décès, selon les critères de guérison en vigueur.</li> </ol>



**RESUMES**



## Résumé

La covid-19 est une urgence sanitaire mondiale. L'évolution de la maladie est imprévisible avec des conséquences socioéconomiques désastreuses. Le but de ce travail est d'étudier les aspects épidémiologiques , cliniques , paracliniques , thérapeutiques et évolutifs de la COVID-19 chez les patients hospitalisés au CHR Hassan II d'Agadir. Une mise au point des recommandations nationales et internationales sera aussi traitée.

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique portant sur 298 patients atteints de la COVID-19 réalisée au centre hospitalier régional Hassan II d'Agadir , sur une période de 6 mois (01 Juillet 2020 au 01 Janvier 2021). Les données ont été collectées à l'aide des observations cliniques, les résultats des explorations paracliniques et le suivi noté sur le dossier médical.

Sur un total de 298 patients, la médiane d'âge était de 51 ans (IQR, 45-59 ans), et 161 patients (54%) étaient de sexe féminin. 40.6 % des patients présentaient des comorbidités dont les plus fréquentes: le diabète (22.14%) et l'HTA (18.12%). 121 patients (43 %) étaient en contact avec un cas confirmé ou suspect.

79 % des patients étaient symptomatiques avant ou au moment du diagnostic, avec un délai diagnostic moyen de 11 jours , les signes cliniques étaient dominés par la triade «asthénie-toux-anosmie» dans plus de 75 % des cas. 54 patients (18.12 %) présentaient une détresse respiratoire , la forme clinique dominante était la forme bénigne représentant 78,29 % des cas.

Les principales anomalies biologiques observées étaient : augmentation des marqueurs d'inflammation (LDH : 51.34 % , CRP : 45.97 % et ferritine : 23.48 %), hyperglycémie (23.15 %), cytolyse hépatique (18.79 %), anémie (15.43 %), hyponatrémie (14.09 %), hyperleucocytose à PNN (12.41 %) , lymphopénie (12.08 %) , thrombopénie (5.7 %), insuffisance rénale (4.69 %) , hypokaliémie (4.36 %) et la leucopénie (3%). La TDM thoracique était réalisée chez 37 patients , les signes radiologiques les plus fréquents étaient les suivants : opacités en verre dépoli

multifocales (100 %), l'aspect de « crazy paving » (94,59 %) , condensations linéaires (70,27 %) .L'extension des lésions était dominée par la forme modérée (32%).

Le traitement était basé sur les antipaludéens de synthèse associés à l'azithromycine chez 95% des patients, l'antibiothérapie et les anticoagulants en fonction du terrain et de la forme de l'infection. La durée médiane d'hospitalisation était de 9 jours.

L'évolution était favorable avec guérison chez 284 patients (95.3 %) et défavorable chez 15 patients : 9 (3.02 %) ont été admis en réanimation, et 5 (1.67 %) ont décédé.

L'évolution favorable chez la majorité de nos patients ainsi que le faible taux de mortalité démontre l'importance d'un diagnostic précoce permettant un traitement rapide. Nous avons remarqué que malgré la présence de comorbidités, le schéma thérapeutique national était efficace. De tels résultats nécessitant des longs séjours à l'hôpital, ce qui est difficile à maintenir au long cours. La seule façon de maintenir cette pathologie sous contrôle reste la vaccination de masse avec les mesures préventives.

## **Abstract**

Covid-19 is a global health emergency. The course of the disease is unpredictable with dire socioeconomic consequences. The aims of our study is to describe the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary aspects of COVID-19 in patients hospitalized at the CHR Hassan II Agadir. A finalization of national and international recommendations will also be dealt with.

This is a descriptive and analytical cross-sectional study of 298 patients COVID-19 carried out at the Hassan II regional hospital in Agadir over a period of 6 months. (Between July 01, 2020 and January 01, 2021). Data was collected using clinical observations, the results of paraclinical explorations and the follow-up noted by the doctors on duty in the medical file.

A total of 298 patients, the median age was 51 years (IQR, 45-59 years), and 161 (54 %) patients were female. 40.6% of patients had comorbidities, the most frequent of which were diabetes (22.14%) and hypertension (18.12%). 121 patients (43%) were in contact with a confirmed or suspected case.

79% of patients were symptomatic before or at diagnosis with an average diagnostic time of 11 days. Clinical signs were dominated by the “asthenia-cough-anosmia” triad in over 75% of cases. 54 patients (18.12%) presented with respiratory distress. The dominant clinical form was the mild form representing 78.29% of cases.

The main biological abnormalities observed were : high inflammation markers (LDH: 51.34%, CRP: 45.97% and ferritin:23.48%), hyperglycemia (23.15%), hepatic cytolysis (18.79%), anemia (15.43%), hyponatremia (14.09%), PNN hyperleukocytosis (12.41%), lymphopenia (12.08%), thrombocytopenia (5.7%), renal failure (4.69% ), hypokalemia (4.36%) and leukopenia (3%). 37 patients benefited from a thoracic CT scan and the most frequent radiological signs were : multifocal ground-glass opacities (100%), crazy paving aspect (94.59%), linear condensations (70.27). The extension of the lesions was dominated by the moderate form (32%).

Treatment was based on synthetic antimalarials combined with azithromycin in 99% of patients. Antibiotics and anticoagulants were prescribed depending on the form of the infection and status of patients. The median length of stay was 9 days.

The outcome was favorable with recovery in 284 patients (95.3%) and unfavorable in 15 patients: 9 (3.02%) were admitted to intensive care, and 5 (1.67%) died.

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

## ملخص

يمثل كوفيد-19, حالة طوارئ صحية عالمية . تطور هذا المرض لا يمكن التنبؤ به مع عواقب اجتماعية واقتصادية وخيمة . الهدف من هذا البحث هو دراسة الجوانب الوبائية ، السريرية ، الشبه السريرية ، العلاجية والتطورية لمرضى كوفيد - 19 بالمستشفى الاقليمي الحسن الثاني باكادير وكذلك استعراض آخر التوصيات الوطنية والدولية.

قمنا بدراسة مستعرضة وصفية و تحليلية، ل 298 مريضا مصابا بفيروس كوفيد -19 على مدى سنة أشهر بين 01 يوليوز 2020 و 01 يناير 2021 في المستشفى الاقليمي الحسن الثاني باكادير . تم جمع البيانات باستخدام الملاحظات السريرية ونتائج الاستكشافات السريرية والمتابعة التي لاحظها الأطباء المناوبون في الملف الطبي . من إجمالي 298 مريض , كان متوسط العمر 51 عامًا (45-59 عامًا)، 161 (54%) من الاناث. 40.6% من المرضى كان لديهم تاريخ مرضي سابق (داء السكري 22.14% و ارتفاع ضغط الدم 18.12%). 121 مريضاً (43%) كانوا على اتصال بحالة مؤكدة أو مشتبه بها . % 79 من المرضى كانوا يعانون من الأعراض قبل أو في وقت التشخيص ، مع تأخر تشخيصي متوسط 11 يومًا ، الثلاثية " الوهن - السعال - فقدان الشم " كانت من اهم العلامات السريرية وبرزت في أكثر من % 75 من الحالات. 54 مريضا (. 18.12 %) كانوا يعانون من ضائقة تنفسية ، الشكل السريري السائد هو الشكل الخفيف الذي يمثل % 78.2 من الحالات.


اظهرت النتائج المخبرية التحاليل الآتية : ارتفاع مؤشرات الالتهاب ( نازع هيدروجين اللاكتات % 51.34 ، بروتين سي التفاعلي % 45.97 ، الفيريتين % 23.48 ، ارتفاع نسبة السكر في الدم (% 23.15) ، انحلال خلايا الكبد (% 18.79) ، فقر الدم (% 15.43) ، نقص الصوديوم في الدم (% 14.09) ، ارتفاع الكريات البيضاء (% 12.41) ، نقص اللمفاويات (% 12.08) ، نقص الصفائح الدموية (% 5.7) ، الفشل الكلوي (% 4.69) ،

نقص البوتاسيوم في الدم (4.36%) و انخفاض الكريات البيضاء (3%). استفاد 37 مريضا من التصوير المقطعي المحسوب الصدري حيث بين : مظهر زجاجي بلوري متعدد البور (100%) ، مظهر الرصف المجنون (94.59%) ، تكاثف خطي (70.27%) . سيطر الشكل المعتدل (32%) على امتداد الفيروس .


اعتمد العلاج على مضادات الملاريا الاصطناعية مع أزيثروميسين لدى 95 % من المرضى . المضادات الحيوية و مضادات التخثر تم وصفهم بناء على حدة العدوى و التاريخ المرضي للمرضى . كان متوسط طول الإقامة في المستشفى 9 أيام .

تميز تطور المرضى بالتحسن السريري مع التماثل للشفاء في % 95.3 من الحالات بينما تدهورت حالة في 15 مريضا حيث : 9 (3.02%) تم نقلهم لجناح الإنعاش و 5 (1.67%) ماتوا.

تظهر النتيجة الإيجابية في غالبية مرضانا وكذلك معدل الوفيات المنخفض أهمية التشخيص المبكر الذي يسمح بالعلاج السريع . لاحظنا أنه على الرغم من وجود أمراض مزمنة، كان نظام العلاج الوطني فعالاً . تتطلب مثل هذه النتائج إقامة طويلة في المستشفى ، والتي يصعب الحفاظ عليها على المدى الطويل . الطريقة الوحيدة للسيطرة على هذه الحالة المرضية هي التطعيم الشامل إضافة إلى الإجراءات الوقائية.



***BIBLIOGRAPHIE***



1. **Lu H et al.**  
Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92:401–2.
2. **Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.**  
[https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
3. **COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS,**  
<https://www.who.int/fr/news-room/detail/29-06-2020-covid-timeline>
4. **Sohrabi C et al.**  
World Health Organization declares global emergency : A review of the 2019 novel coronavirus (COVID- 19). *Int J Surg.* 2020;76:71–6.
5. **Bulletin épidémiologique COVID-19 N°5 du 11/05/2020, Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies, Ministère de la Santé, Maroc**
6. **Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L et al.**  
COVID-19 pneumonia:Different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020  
Jun;46(6):1099–1102.
7. **Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J et al.**  
Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect.* 2020 Apr 10;81(1):e28–e32.
8. **Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A.**  
Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 May 6. Epub 2020/05/07.
9. **Villar E, Lievre M, Kessler M, Lemaitre V, Alamartine E, Rodier M et al.**  
Anemia normalization in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: results of the NEPHRODIAB2 randomized trial. *J Diabetes Complications.* 2011;25(4):237–43.
10. **Bain BJ.**  
Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol.* 1996;49(8):664–6.
11. **Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P.**  
Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006; 367 (9508):404–11.

12. **Colombet I, Pouchot J, Kronz V, Hanras X, Capron L, Durieux P et al.**  
Agreement between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in hospital practice.  
Am J Med. 2010 Sep;123(9):863.e7-13.
13. **Bottiger LE, Svedberg CA.**  
Normal erythrocyte sedimentation rate and age. Br Med J.1967;2(5544):85-7.
14. **Haeckel R.**  
Simplified determinations of the "true" creatinine concentration in serum and urine. J Clin Chem Clin Biochem. 1980;18(7):385-94.
15. **Whelton A et al.**  
Nitrogen metabolites and renal function. En: CA Burtis and ER Ashwood, comps, Tietz Rexbook of Clinical Chemistry,2nd ed. Philidelphia: W.B. Saunders Compagny. 1994; 1513-1575.
16. **Leino A, Impivaara O, Irjala K, Maki J, Peltola O, Jarvisalo J.**  
Healthbased reference intervals for ALAT, ASAT and GT in serum, measured according to the recommendations of the European committee for clinical laboratory standards (ECCLS). Scand J Clin Lab Invest. 1995;55(3):243-50.
17. **Lessinger JM, Ferard G, Grafmeyer D, Labbe D, Maire I, Schiele F et al.**  
Improvement of result coherence in clinical enzymology: multicenter study of gamma-glutamyltransferase, alkaline phosphatase and amylase activities. Ann Biol Clin (Paris). 1995;53(3):147-54.
18. **Reidenberg MM, Gu ZP, Lorenzo B, Coutinho E, Athayde C, Frick J et al.**  
Differences in serum potassium concentrations in normal men in different geographic locations. Clin Chem.1993;39(1):72-5.
19. **Fried LF, Palevsky PM.**  
Hyponatremia and hypernatremia. Med Clin North Am. 1997;81(3):585- 609.
20. **Gordon JS, Wood CT, Luc JGY, Watson RA, Maynes EJ, Choi JH et al.**  
Clinical implications of LDH isoenzymes in hemolysis and continuous-flow left ventricular assist device-induced thrombosis. Artif Organs. 2020;44(3):231-8.
21. **Moses GC, Henderson AR.**  
Biological variance of total lactate dehydrogenase and its isoenzymes in human serum. Clin Chem. 1984;30(11):1737-41

22. **Amin Mahsouli, Melissa Grillo, Nadia Amini, Souad Acid, Emmanuel Coche, Benoit Ghaye.**  
Imagerie thoracique du COVID-19. 8.
23. **Lodé, B.**  
Imagerie de la pneumonie COVID-19. Mise Au Point 10.
24. **Robert Verity, Lucy C Okell, Ilaria Dorigatti, Peter Winskill, Charles Whittaker, Natsuko Imai.**  
Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect. Dis. 20, 669-677 (2020).
25. **Beach JR, Schalm OW.**  
A Filterable Virus , Distinct from that of Laryngotracheitis , the Cause of a Respiratory Disease of Chicks 1. Poultr Sci. 1935;15(3):199-206.
26. **Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al.**  
Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome ( SARS )in Guangdong , People ' s Republic of China , in February , 2003. 2003;362:1353-8.
27. **Ramadan N, Shaib H.**  
Review Middle East respiratory syndrome coronavirus ( MERS-CoV ): A review. 2019;9(March):35-42.
28. **COVID-19 Région africaine de l'OMS: rapport de situation externe :**  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331655> , consulté le 3 avril 2020.
29. **WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard.**  
<https://covid19.who.int>.
30. **Dr.Mohamed El youbi,**  
Covid-19 : l'évolution épidémiologique, MEDIAS24-journal économique marocain en ligne. Disponible sur <https://www.medias24.com/covid-19-l-evolution-epidemiologique-presentee-par-le-dr-lyoubi-13073.htm>
31. **Astrid Vabret, Meriadeg Ar Gouilh, « Coronavirus » .**
32. **Yuntao Wu, Wenzhe Ho, Yaowei Huang, Dong-Yan Jin, Shiyue Li, Shan-Lu Liu.**  
SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. The Lancet 395,949-950 (2020).
33. **Hoque, M. N., Chaudhury, A., Akanda, M. A. M., Hossain, M. A. & Islam, M. T.**  
Genomic diversity and evolution, diagnosis, prevention, and therapeutics of the pandemic COVID-19 disease. PeerJ 8, e9689 (2020).

34. **S. Kannan, P. S. S. Ali, A. Sheeza, et K. Hemalatha,**  
« COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)- recent trends », Eur Rev Med Pharmacol Sci, vol. 24, no 4, p. 2006-2011, 2020.
35. « <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/novel-coronavirus-structure-reveals-targets-vaccines-treatments> », nov. 25, 2020.
36. « <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov> », nov. 25, 2020.
37. **Y. Toyoshima, K. Nemoto, S. Matsumoto, Y. Nakamura, et K. Kiyotani,**  
« SARS-CoV-2 genomic variations associated with mortality rate of COVID-19 », J. Hum. Genet., p. 1-8, 2020.
38. **L. Alanagreh, F. Alzoughool, et M. Atoum,**  
« The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms », Pathogens, vol. 9, no 5, p. 331, 2020.
39. **Baric, R.S.; Yount, B.**  
Subgenomic negative-strand RNA function during mouse hepatitis virus infection. J. Virol. 2000, 74, 4039-4046.
40. **Sawicki, S.G.; Sawicki, D.L.**  
Coronavirus transcription: Subgenomic mouse hepatitis virus replicative intermediates function in RNA synthesis. J. Virol. 1990, 64, 1050-1056.
41. **Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, Q. Richier .**  
Covid 19 : Physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages .Rev Med interne 41 (2020).
42. **Ben Hu, Hua Guo, Peng Zhou and Zheng-Li Shi.**  
Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.Nature Review, microbiology, 2020.
43. **De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ.**  
SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2016;14: 523-34.
44. **Zhang T, Wu Q, Zhang Z.**  
Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID- 19 outbreak. Curr Biol 2020;30:1346-51.
45. **Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al.**  
Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature 2020.

46. **Jasper Fuk-Woo Chan, Shuofeng Yuan, Kin-Hang Kok, Kelvin Kai-Wang To, Hin Chu, Jin Yang.**  
A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* 395, 514-523 (2020).
47. **Geller C, Varbanov M, Duval RE.**  
Human Coronaviruses: Insights into Environmental Resistance and Its Influence on the Development of New Antiseptic Strategies. *Viruses*. 12 nov 2012;4(11):3044- 68.
48. **Shen K-L, Yang Y-H, Jiang R-M, Wang T-Y, Zhao D-C, Jiang Y, et al.**  
Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr*. 24 avr 2020;1- 8.
49. **Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19. 291.**
50. **Yeo C, Kaushal S, Yeo D.**  
Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. avr 2020;5(4):335- 7.
51. **Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al.**  
Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 7 mars 2020;395(10226):809- 15.
52. **Jamai Amir, I., Lebar, Z., yahyaoui, G. & Mahmoud, M.**  
Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio* 31, 15-20 (2020)
53. **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. *Rev. Médecine Interne* 41, 308-318 (2020).
54. **Yuefei Jin , Haiyan Yang , Wangquan Ji, Weidong Wu, Shuaiyin Chen , Weiguo Zhang.**  
Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 12, 372 (2020).
55. **Prasad, N., Gopalakrishnan, N., Sahay, M., Gupta, A. & Agarwal, S.**  
Epidemiology, genomic structure, the molecular mechanism of injury, diagnosis and clinical manifestations of coronavirus infection: An overview. *Indian J. Nephrol*. 30, 143 (2020).
56. **Aakriti Gupta, Mahesh V. Madhavan, Kartik Sehgal Nandini Nair, Shiwani Mahajan, Tejasav S. Sehrawat.**  
Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med*. 26, 1017-1032 (2020) .

57. **Hu, B., Guo, H., Zhou, P. & Shi, Z.-L.**  
Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* (2020)  
doi:10.1038/s41579-020-00459-7.
58. **Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun.**  
Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1094-1099 (2020).
59. **Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD.**  
SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens.* mars 2020 ;9
60. **Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al.**  
Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* avr 2020;92(4):424- 32.
61. **Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu R-H.**  
COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753- 66.
62. **Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S.**  
Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* avr 2020;10(2):102- 8.
63. **Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, et al.**  
Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol.* févr 2010;84(3):1289- 301.
64. **Jr CAJ, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ, Jr CAJ, Travers P, et al.**  
*Immunobiology.* 5th éd. Garland Science; 2001.
65. **Fan Y-Y, Huang Z-T, Li L, Wu M-H, Yu T, Koup RA, et al.**  
Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol.* 2009;154(7):1093- 9.
66. **W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He.**  
Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708-1720 (2020).
67. **Pavan K. Bhatraju, Bijan J. Ghassemieh, Michelle Nichols, Richard Kim, Keith R. Jerome , Arun K. Nalla.** Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N. Engl. J. Med.* 382, 2012-2022 (2020).

68. **Sy, B. & Jy, H.**  
Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. 3 (2020).
69. **Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu.**  
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet 395, 1054-1062 (2020).
70. **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.**  
A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 20 févr 2020;382(8):727- 33.
71. **Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS.**  
Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Review Panel.  
Radiology. août 2020;296(2):E106- 12.
72. **ADMed.ch**  
Coronavirus\_SARS-CoV-2.pdf [Internet]. Disponible sur:[http://www.admed.ch/files/inm/infos/I\\_INMINFO\\_20-03-13\\_Coronavirus\\_SARSCoV-2.pdf](http://www.admed.ch/files/inm/infos/I_INMINFO_20-03-13_Coronavirus_SARSCoV-2.pdf).
73. **Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al.**  
Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol [Internet]. 13 avr 2020;
74. **Davenne E, Giot JB, Huynen P.**  
Coronavirus and COVID-19 : focus on a galloping pandemic. Rev Med Liege. avr 2020;75
75. **Hexabiogen.com**  
SARS-CoV-2 (Covid-19) : Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic Hexabiogen [Internet]. Disponible sur: <https://www.hexabiogen.com/lire/newsletter-26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html>.
76. **Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso A- M, et al.**  
Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. J Clin Microbiol [Internet]. 23 juill 2020;58(8).
77. **Revuepharma.fr**  
Abbott lance un test antigénique portable avec résultats en 15 minutes [Internet]. Revue Pharma. 2020 [cité 22 janv 2021]. Disponible sur:<https://www.revuepharma.fr/2020/09/abbott-lance-un-test-antigenique-portableavec-resultats-en-15-minutes/>.

78. **Juckel, D., Dubuisson, J. & Belouzard, S.**  
Les coronavirus, ennemis incertains. médecine/sciences 36, 633-641 (2020).
79. **Matusik, É., Ayadi, M. & Picard, N.**  
Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. Actual. Pharm. S0515370020302986 (2020) doi:10.1016/j.actpha.2020.08.007.
80. **Julien De Greef, Lucie Pothén, Halil Yildiz, William Poncin, Gregory Reyckler, Sarah Brilot**  
COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2. 12.
81. **Martin J Vincent, Eric Bergeron, Suzanne Benjannet, Bobbie R Erickson, Pierre E Rollin, Thomas G Ksiazek.**  
Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread Virol. J.2,60 (2005).
82. **Boubacar, T., Gladys, T. B., Samira, N. & Samira, H.**  
COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE COVID-19: THERAPEUTIC MANAGEMENT.
83. **J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil.**  
Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. N. Engl. J. Med. 383, 1813-1826 (2020).
84. **Chu, C. M.**  
Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax 59, 252-256 (2004).
85. **B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan.**  
A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N. Engl. J. Med. 382, 1787-1799 (2020).
86. **Garcia-Cremades, M. et al.**  
Optimizing Hydroxychloroquine Dosing for Patients With COVID-19: An Integrative Modeling Approach for Effective Drug Repurposing. Clin. Pharmacol. Ther. 108, 253-263 (2020).
87. **Manli Wang, Ruiyuan Cao, Leike Zhang, Xinglou Yang, Jia Liu, Mingyue Xu.**  
Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 30, 269-271 (2020).
88. **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 2.

89. **Kim, U. J., Won, E.-J., Kee, S.-J., Jung, S.-I. & Jang, H.-C.**  
Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- $\alpha$  for Middle East respiratory syndrome: a case report. *Antivir. Ther.* 21, 455-459 (2015).
90. **ChaominWu, Xiaoyan Chen, Yanping Cai, Jia'an Xia, Xing Zhou, Sha Xu.**  
Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 180, 934 (2020).
91. **Philippe Gautret , Jean-Christophe Lagier , Philippe Parola, Van Thuan Hoang, Line Meddeb,Morgane Mailhe**  
Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* 56, 105949 (2020).
92. **Matera, M. G., Rogliani, P., Calzetta, L. & Cazzola, M.**  
Pharmacological management of COVID-19 patients with ARDS (CARDS): A narrative review. *Respir. Med.* 171, 106114 (2020).
93. **Derwand, R., Scholz, M. & Zelenko, V.**  
COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study. *Int. J. Antimicrob. Agents* 106214 (2020) doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106214.
94. **"Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments.**  
<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.
95. **L'OMS ajoute à ses orientations cliniques des recommandations sur l'utilisation des corticostéroïdes.** <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>.
96. **Nouveau coronavirus (2019-nCoV): conseils au grand public.**  
<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.
97. **Mao L, Jin H, Wang M, et al.**  
Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:1-9.

98. **Li X, Zeng W, Li X, et al.**  
CT imaging changes of corona virus disease 2019 (COVID-19): a multi-center study in Southwest China. *J Transl Med.* 2020;18:1-8.
99. **Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al.**  
Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:2251-2261.
100. **Sheleme, T., Bekele, F. & Ayela, T.**  
Clinical Presentation of Patients Infected with Coronavirus Disease 19: A Systematic Review. *Infect. Dis. Res. Treat.* 13, 117863372095207 (2020).
101. **Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D et al.**  
Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med.* 2020;98(4):261-5.
102. **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al.**  
Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
103. **Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al.**  
Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar13;e200994. Epub 2020/03/14.
104. **Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al.**  
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
105. **Parag Goyal, Justin J. Choi, Laura C. Pinheiro, Edward J. Schenck, Ruijun Chen, Assem Jabri.**  
Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* 382, 2372-2374 (2020).
106. **Ketfi A, Chabati O, Chemali S, Mahjoub M, Gharnaout M, Touahri R, Djenouhat K, Selatni F, Saad HB.**  
Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID- 19: données préliminaires. *Pan Afr Med J.* 2020 Jun 15;35(Suppl 2):77.
107. **K. Mizumoto, K. Kagaya, A. Zarebski, G. Chowell**  
Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 *Euro Surveill,* 25 (10) (2020), p. 2000180

108. **Y. Bai, L. Yao, T. Wei, F. Tian, D.-Y. Jin, L. Chen, et al.**  
Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 JAMA (2020),  
p. e202565, 10.1001/jama.2020.2565
109. **Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al.**  
Early Transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia.  
N Engl J Med. 2020;382(13):1199-1207.
110. **Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR et al.**  
The incubation period of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported  
confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577-82.
111. **Luo E, Zhang D, Luo H, Liu B, Zhao K, Zhao Y et al.**  
Treatment efficacy analysis of traditional Chinese medicine for novel coronavirus pneumonia  
(COVID-19): an empirical study from Wuhan, Hubei Province, China. Chin Med. 2020;15:34.
112. **Golberg, E.**  
Parcours hospitalier des patients atteints de la Covid-19 lors de la première vague de  
l'épidémie. 39 (2020).
113. **Lian J, Jin X, Hao S, Cai H, Zhang S, Zheng L, Jia H, Hu J, Gao J, Zhang Y, Zhang X, Yu G,  
Wang X, Gu J, Ye C, Jin C, Lu Y, Yu X, Yu X, Ren Y, Qiu Y, Li L, Sheng J, Yang Y.**  
Analysis of Epidemiological and Clinical Features in Older Patients With Coronavirus  
Disease 2019 (COVID-19) Outside Wuhan. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):740-747.
114. **Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC,  
Liu HG.**  
Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province.  
Chin Med J (Engl). 2020 May 5;133(9):1025-1031.
115. **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.**  
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet  
2020; 395:497- 506.
116. **Zhang H, Shang W, Liu Q, Zhang X, Zheng M, Yue M.**  
Clinical characteristics of 194 cases of COVID-19 in Huanggang and Taian, China.  
Infection. 2020 Oct;48(5):687-694.
117. **Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS, eds.**  
Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with  
influenzalike symptoms. Int Forum Allergy Rhinol. 2020;10:806-813

118. **PingWu, Fang Duan, Chunhua Luo, Qiang Liu, Xingguang Qu, Liang Liang.**  
Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* **138**, 575 (2020).
119. **M. Gousseff, E. Botelho-Nevers, A. Conrad, L. Gallay, F. Goehringer, A. Lemaignen.**  
Récurrences symptomatiques de COVID-19 confirmées après guérison clinique d'un premier épisode : rechute, réinfection ou rebond inflammatoire? *Médecine Mal. Infect.* **50** (2020).
120. **Zhiliang Hu, Ci Song, Chuanjun Xu, Guangfu Jin, Yaling Chen1, Xin Xu.**  
Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *6* (2020).
121. **Singh, A. K., Gupta, R., Ghosh, A. & Misra, A.**  
Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations.  
*Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **14**, 303-310 (2020).
122. **Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z. & Song, B.**  
Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review.  
*Eur. Radiol.* **30**, 4381-4389 (2020).
123. **Salehi, S., Abedi, A., Balakrishnan, S. & Gholamrezanezhad, A.**  
Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *Eur. Radiol.* **30**, 4930- 4942 (2020).
124. **Jean-Christophe Lagier, Matthieu Million, Philippe Gautret, Philippe Colson, Sebastien Cortaredona, Audrey Giraud-Gatineau.**  
Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med. Infect.* (2020).
125. **Gaëlle Annweiler, Mathieu Corvaisier, Jennifer Gautier, Vincent Dubée, Erick Legrand, Guillaume Sacco.**  
Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients* **12**, 3377 (2020).
126. **Thomas J. Oxley, J. Mocco, Shahram Majidi, Christopher P. Kellner, Hazem Shoirah, I. Paul Singh.**  
Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N. Engl. J* (2020).

127. **B. El Boussadani, C. Benajiba, A. Aajal , A. Ait Brik , O. Ammour , J. El Hangouch.**  
Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1er avril 2020. *Ann. Cardiol. Angéiologie* 69, 107-114 (2020).
128. **Flis-Richard, H. & Verdonk, F.**  
Atteintes neurologiques dans l'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19). *Prat. En Anesth. Réanimation* 24, 186-189 (2020).
129. **Yichun Cheng, Ran Luo, Kun Wang, Meng Zhang, Zhixiang Wang, Lei Dong.**  
Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 97, 829-838 (2020).
130. **Jamie S. Hirsch, Jia H. Ng, Daniel W. Ross, Purva Sharma, Hitesh H. Shah, Richard L. Barnett.**  
Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 98, 209-218 (2020).
131. **Guangchang Pei, Zhiguo Zhang , Jing Peng, Liu Liu, Chunxiu Zhang, Chong Yu.**  
Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 31, 1157-1165 (2020).
132. **Casini, D. A., Fontana, P. P., Glauser, D. F., Robert-Ebadi, H. & Righini, P. M.**  
Risque thrombotique veineux -induit par le SARS-CoV-2: prévalence, -recommandations et perspectives. *Rev. MÉDICALE SUISSE* 4 (2020).
133. **Trimaille, A. & Bonnet, G.**  
COVID-19 et pathologie thromboembolique veineuse. *Ann. Cardiol. Angéiologie* 69, 370-375(2020).
134. **Marc Baay, Bruno Lina, Arnaud Fontanet, Arnaud Marchant, Melanie Saville, Philippe Sabot.**  
SARS-CoV-2: Virology, epidemiology, immunology and vaccine development. *Biologicals* 66,35-40 (2020).
135. **Mousavizadeh, L. & Ghasemi, S.**  
Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* S1684118220300827 (2020) doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.
136. **Edward E. Walsh, Robert W. Frenck, Jr., Ann R. Falsey, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman.**  
Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N. Engl. J. Med.* NEJMoa2027906 (2020) doi:10.1056/NEJMoa2027906.

137. **Walsh, E. E. & Frenck, R. W.**  
Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 13(2020).
138. **Mulligan, M. J.**  
Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. 13.
139. **Xia, S.**  
Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. 13.
140. **Shengli Xia, Kai Duan, Yuntao Zhang, Dongyang Zhao, Huajun Zhang, Zhiqiang Xie.**  
Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA* 324, 951 (2020).
141. **Balkan Medical Union & Diaconu, C.**  
COVID-19 and hyponatremia. *Arch. Balk. Med. Union* 55, 373-374 (2020).
142. **Li Guo, Lili Ren, Siyuan Yang, Meng Xiao, De Chang, Fan Yang.**  
Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 71, 778-785 (2020).
143. **Singh, N., Decroly, E., Khatib, A.-M. & Villoutreix, B. O.**  
Structure-based drug repositioning over the human TMPRSS2 protease domain: search for chemical probes able to repress SARS-CoV-2 Spike protein cleavages. *Eur. J. Pharm. Sci.* 153, 105495 (2020).
144. **Andre´s Pizzorno, Blandine Padey, Thomas Julien, Sophie Trouillet-Assant, Aure´ lien Traversier, Elisabeth Errazuriz-Cerda.**  
Characterization and Treatment of SARS-CoV-2 in Nasal and Bronchial Human Airway Epithelia. *Cell Rep. Med.* 1, 100059 (2020).
145. **Aymeric Silvin, Nicolas Chapuis, Garrett Dunsmore, Anne-Gaëlle Goubet, Agathe Dubuisson, Lisa Derosa**  
Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell* 182, 1401-1418.e18 (2020).
146. **CoVID-19 – Recommandations générales – Prise en charge des malades et des contacts | HPCi.** <https://www.hpci.ch/prevention/recommandations/contenu/n-cov-prise-en-charge-dun-patient-suspect-dinfection-%C3%A0>.

# قسم الطبيب

## أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 138

سنة 2021

# المظهر الوبائي، السريري، البيولوجي و الاشعاعي لمرضى كوفيد 19 بالمستشفى الجهوي الحسن الثاني أكادير

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/07/14

من طرف

**السيد عبد الصمد الدوي**

المزاد في 30 شتنبر 1994 بتارودانت

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي أكادير

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية:

كوفيد 19- سارس كوف - 2 المغرب - تشخيص- علاج - تطور- تحصين

## اللجنة

الرئيس

م. الخياري

السيدة

المشرف

أستاذ في الإنعاش الطبي

هـ. سرحان

السيدة

أستاذة في الأمراض التنفسية

ن. صراع

السيدة

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة والفيروسات

ل. أدرموش

السيدة

الحكام

أستاذة في الطب الجماعي