كليـــــــة الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2022 Thèse N°165

SYNDROME POST COVID-19 CHEZ LES PROFESSIONNELS MEDICAUX

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/05/2022

PAR

Mr. EL KADDOURI SALAH EDDINE

Né le 14 Décembre 1996 à Béni-Mellal.

Medecin Interne au CHU Mohammed VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

COVID-19 - COVID long - SARS-CoV-2-Maroc - Syndrome post-viral

JURY

Mr.	M.A. SAMKAOUI Professeur d'Anesthésie-Réanimation	PRESIDENT
Mr.	T. ABOU EL HASSAN Professeur d'Anesthésie-Réanimation	RAPPORTEUR
Mr.	S. YOUNOUS Professeur d'Anesthésie-Réanimation	JUGES
Mr.	H. NEJMI Professeur d'Anesthésie-Réanimation	

بسم الله الرحمن الرحيم

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 dés 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

ADMINISTRARATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la cooperation : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux affaires pédagogiques :Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique

AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anésthésie-réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anésthésie-réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anésthésie-réanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anésthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anésthésie-réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anésthésie-réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anésthésie-réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio- vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anésthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation Fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie patologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anésthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anésthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anésthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie-virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicolgie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-

			réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie

AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicolgie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie

BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie

EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anésthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022

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 à...

Toutd'abordàAllah,

LouangeàDieu,Letoutpuissantetmiséricordieuxquim'adonnélecoura geetlaforcenécessairespourmeneràboutceprojet,etquim'apermisdevoir cejourtantattendu.

AUX MEILLEURS PARENTS DU MONDE

À celui qui m'a indiqué la bonne voie et qui m'a donné envie de faire le formidable métier que je m'apprête à faire. À celle qui m'a donné naissance et tout enseigné.

À toi maman, *la fleur de toute ma vie, source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Depuis mon enfance, tu as toujours été mon idole ; ta force et ton courage étaient et seront toujours ma plus grande inspiration, merci pour toutes les valeurs que tu avais pu me transmettre, merci pour m'avoir appris à ajuster mes voiles.*

A mon magnifique papa, *tu as toujours été mon meilleur ami et mon confident. Ta simplicité de vivre, ton optimisme et ton grand cœur m'ont appris l'essence de la vie. De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu te préserver et te procurer santé et bonheur.*

Chers parents, *ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos grands efforts et vos immenses sacrifices. Sans vous, je ne saurais arriver où je suis. J'espère rester toujours digne de votre estime. Merci pour votre soutien inconditionnel, vos précieux conseils et votre amour. Puisse Dieu tout puissant vous préserver de tout mal, vous combler de santé, de bonheur et vous accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois. Je vous remercie pour votre existence. Et je vous aime plus que vous ne puissiez l'imaginer.*

À mon cher petit frère Anas,

Avoir un petit frère comme toi est déjà un privilège. Nous avions eu la chance de partager une belle enfance ensemble. Nos chemins étaient souvent identiques, nos passions étaient toujours partagées. J'espère te voir briller dans quelques années, c'est ce que tu mérites. Pour tes conseils, ton altruisme et ton amour je te remercie infiniment. Je t'aime infiniment même si je ne le dis pas souvent.

À Ma petite sœurette adorée,

Tu es une personne unique, une frangine merveilleuse, une fille magnifique.je serais toujours à tes côtés. Mon cœur est ta demeure, tu y es présente à toute heure,

À ma grand-mère maternelle, Hajja Fatima

Je n'exprimerai jamais assez mon amour envers toi, toi, qui nous a ouvert les yeux sur le monde, et qui nous a toujours protégé, accompagné, éduqué et surtout comblé d'amour et d'affection. Tes conseils ont toujours réussi à éclairer mon chemin, et tes prières à accomplir mes rêves. Tu m'as toujours pris par la main, apporté ton soutien et consolé mes chagrins. Je n'aurais jamais pu en arriver là sans toi

Que ce modeste travail soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières

À mes Oncles et Tantes paternels et maternels, Cousins etCousines, petits et grands, aux membres de toutes les familles: EL KADDOURI, EL HABI.

J'aurais aimé pouvoir citer chacun par son nom. Vous aviez toujours su rendre, les moments les plus difficiles, plus joyeux. J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Pour tous les moments de folies qu'on a passés ensemble, je vous dédie ma chère famille ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite. Sans vous, rien n'aurait été possible. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises, vos encouragements, votre amour, votre patience et votre soutien quotidien tout au long de ces années. Merci de m'avoir toujours écoutée, conseillée et d'avoir cru en moi.

A mon meilleur ami Ayoub Hamdaoui

De longues et belles années nous réunissent, il est pour moi inconcevable de tout résumer en quelques mots. Je remémore nos nuits de préparation, nos gardes et nos rires qui nous servaient de thérapie. J'ai passé avec toi les meilleurs moments, et pour cette raison je te remercie. Merci pour ton soutien, pour ta bonté inégalable, et pour ta présence fidèle à ce qui nous lie. Retiens ton souffle, car d'autres chapitres encore plus passionnants nous attendent !

A Mohamed-Taha et Zika .....

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A Houssam, Niama et Mouna…

Merci d'avoir été là à tous les instants. Merci pour les heures de fous rires, de joie et de folie qui ont su faire face à toutes les épreuves imposées par ce parcours en médecine. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi sœur et frère sur qui je peux compter. Merci de m'avoir épaulé dans les instants les plus difficiles. Votre place dans mon cœur est irremplaçable. En témoignage de l'amitié qui nous a unis et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Aux plus sages des amis, Yassine et Yassine…

A l'instant des bons souvenirs, les véritables amis deviennent de plus en plus précieux avec le temps
Gute Fortsetzung im Berufsleben.

A mon cher Amine

Merci pour tous ces petits moments qui sont devenus inoubliables grâce à toi. Ce sont souvent des petits moments qui paraissent banals qui créent les meilleurs souvenirs. Je te dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A l'adorable Soumaya

Ma personne préférée, à la meilleure de tous les viscéralistes au monde, Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements, ta bonne âme a rendu beaucoup de moments de difficulté paraître faciles. Nos chemins se sont séparés certes, mais l'amitié demeurera présente à jamais. Que ce travail soit le témoignage des bons moments que nous avons passé ensemble.

A ma promotion d'Internat, A la 19ème promotion des internes de Marrakech :

A Assala, Anas, Manal , Najat, Selma, Imane, Noussaiba ,Yasmina, Assiya, Hassani, Ztati, Youbi , Alaoui, Akrim, Jihane, Sbihi , Sahar, Saad, Lalouly, Omloul ,Nidae Latifa…

Nous avions vécu des moments essoufflant, émouvants, inoubliables, difficiles.. Nous avions partagé tout ce qu'une famille peut compatir, avec toutes nos différences.

Je remercie vraiment toute personne m'ayant, supporté, respecté tout au long de ce parcours émouvant.

Au meilleur cardiologue Achraf

Merci de m'offrir tes compétences, ton expertise et tes connaissances, Merci d'être le bon collègue et ami, Ta présence, ta disponibilité et ta guidance m'ont été d'une aide incontournable. Je te dédie pleinement ce travail.

A l'équipe du Déchoquage

Merci d'avoir rendu mes 6 mois avec vous fructueux et instructifs. Vous êtes l'exemple de générosité, de persévérance et d'excellence. Je ne remercierai jamais suffisamment Pr Abou EL Hassan et Pr EL Hamzaoui et leur équipe d'infirmier pour leur présence et patience. Merci pour le travail que nous avons pu accomplir ensemble, dans la joie et la bonne humeur. Cette spécialité restera à jamais graver dans mon cœur.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mes sentiments les plus respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de bonne santé

A tous mes amis avec qui j'ai partagé mes années d'externat : à mon binome de yous les jours Mouad Elhadari, Anas Elmzah, Manal El moujahid, Mehdi Elmansouri, Noussair ELGHALIBI Manal El morjani, Adnane EL machkour

Nos premiers pas, gardes et observations sont inoubliables. Je vous souhaite tous l'épanouissement et la réussite que vous méritez.

A tous mes enseignants qui m'ont transmis leur savoir, depuis la maternelle jusqu'à ce jour …

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

A tous ceux qui ont pour mission cette tâche difficile de soulager l'être humain, D'essayer de lui procurer le bienêtre physique, psychique et social.

A tous les patients… que Dieu nous aide à apaiser vos souffrances

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE PROFESSEUR SAMKAOUI MOHAMED ABDENASSER PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR EN ANESTHESIE REANIMATION ET CHEF DE SERVICE DE REANIMATION A L'HOPITAL ARRAZI.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Vous représentez pour nous l'exemple du professeur aux grandes qualités humaines et professionnelles. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE PROFESSEUR TAOUFIK ABOU EL HASSAN PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR EN ANESTHESIE REANIMATION

Nous vous remercions pour la gentillesse et la sympathie avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sourire et bienveillance. Les conseils fructueux que vous nous avez prodigués ont été très précieux, nous vous en remercions. Nous avons également eu la chance de travailler au sein de votre équipe et d'apprécier vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines qui seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, vos qualités humaines et surtout votre modestie font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et haute considération. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE PROFESSEUR YOUNOUS SAID PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR EN ANESTHESIE REANIMATION ET CHEF DE SERVICE DE REANIMATION PEDIATRIQUE A L'HOPITAL MERE ET ENFANT DE CHU DE MARRAKECH.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de vous associer à notre jury de thèse. Votre compétence et votre dévouement sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale. Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes en travaillant au sein de votre équipe. Veuillez croire, chère Maître, à l'expression de notre sincère reconnaissance et notre grand respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE PROFESSEUR NEJMI HICHAM PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR EN EN ANESTHESIE REANIMATION ET CHEF DE SERVICE DES URGENCES A L'HOPITAL ARRAZI DE CHU MOHAMED VI DE MARRAKECH

Vous nous avez honoré par votre présence au sein de ce noble jury. Votre compétence, votre savoir-faire et votre générosité représentent pour nous tant de qualités à admirer, et qui reviennent chaque jour à notre mémoire. Veuillez, cher Professeur, accepter dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

SARS-COV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
ICTV	: International Committee On Taxonomy of Viruses
COVID-19	: Corona Virus Disease in 2019
OMS	: Organisation mondiale de santé
MERS	: syndrome respiratoire du Moyen-Orient
CHU	: Centre hospitalier universitaire
IMC	: Indice de masse corporel
USIC	: unité de soins intensifs
mMRC	: modified Medical Research Council
CoVs	: Les coronavirus
ARN	: Acide ribonucléique
ACE	: Antagoniste de l'angiotensine
TMPRSS2	: Transmembrane protease serine 2
PP1A	: Polyprotéines 1a
PRRs	: Pattern Recognition Receptors
ISG	: Interferon-stimulated genes
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigu
NK	: Neutrophile killer
HIFs	: hypoxia inducible transcription factors
PEEP	: Positive end-expiratory pressure
RT-PCR	: Reverse Transcription- Polymérase Chain Réaction
LCR	: Liquide cephalo rachidien
TAR	: test antigénique rapide
TDM	: Tomodensitométrie
Ig	: Immunoglubuline

NV : Nouveau variant

TDR : Test Diagnostic Rapide

LBM : Laboratoires de biologie médicale

TROD :Test Rapide d'Orientation Diagnostique

ELISA : The enzyme-linked immunosorbent assay

FFP2 :filtering facepiece

CRP : Protéine C-réactive

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

FDR : Facteur de risque

HBMP : Héparine de bas poids moléculaire

EP : Embolie pulmonaire

ECG : Electrocardiograme

TVP : Thrombose veineuse profonde

PCT : Procalcitonine

PICS : Syndrome multi systémique post réanimation

SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

CARS : Syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire

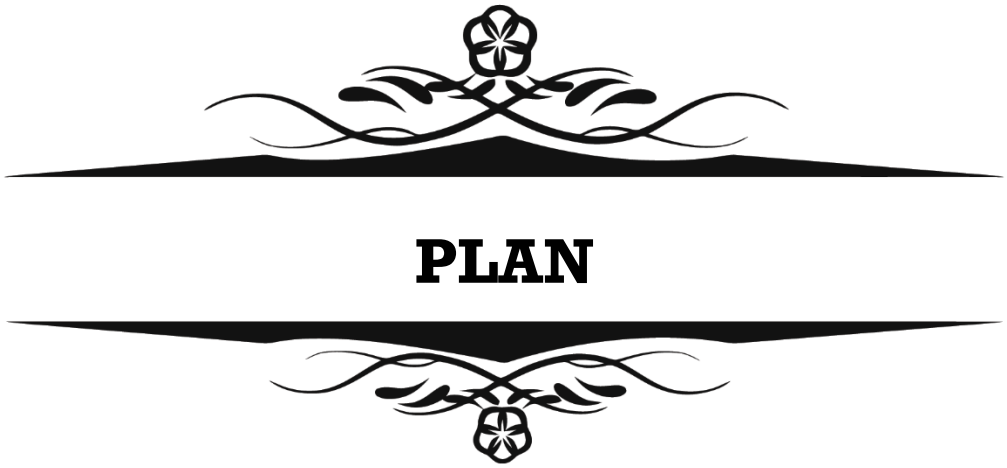
ROS : Espèces réactives de l'oxygène

IFN 1 : Interférons de type 1

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

PET Scan : Psitron emission tomography scan

HAS : Haute Autorité de Santé



PLAN

INTRODUCTION 1
MATERIELS ET METHODES 4
RESULTATS 7
I. Participation 8
II. Caractéristiques générales du personnel interrogé 8
1. L'âge 8
2. Genre 8
3. Indice de masse corporel 9
4. Antécédents 9
III. Infection aigue au COVID-19 10
1. Diagnostic positif d'infection au COVID-19 10
2. Gravité de l'épisode aigue 11
3. Symptomatologie clinique 11
IV. Protocole thérapeutique 13
1. La prise médicamenteuse 13
2. Délai entre le début des symptômes et l'administration du traitement 14
V. Syndrome post COVID-19 15
1. L'intervalle libre entre les symptômes initiaux et les symptômes persistent 16
2. Symptomatologie post Covid-19 16
3. Traitement du syndrome post COVID-19 18
4. Le retentissement sur l'activité professionnel 19
DISCUSSION 20
I. Rappel sur la COVID-19 21
1. Agent pathogène 21
2. Epidémiologie 25
3. Physiopathologie 28
4. Diagnostic d'infection aigue a COVID-19 47
5. Prise en charge 64
II. Syndrome Post-Covid19 73
1. Définitions et classifications 73
2. Physiopathologie du syndrome post-covid-19 77
III. Discussion des résultats 92
1. Profil épidémiologique 92
2. Infection aigue au COVID-19 96
3. Syndrome post COVID-19 99
4. Prise en charge du syndrome post-COVID19 105
LIMITES ET FORCES DE L'ETUDE 117
RECOMMANDATIONS 119
CONCLUSION 123
RESUMES 125
ANNEXES 132
BIBLIOGRAPHIE 143

INTRODUCTION

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 (1)

Après son émergence, cette infection a connu une propagation rapide à l'échelle internationale, et a été responsable de conséquences dévastatrices en engendrant un nombre important de personnes infectées et de décès ainsi qu'un retentissement négatif sur le plan socioéconomique. Par conséquent, L'organisation mondiale de la santé (OMS) a tiré le signal d'alarme le 11 Mars 2020 en déclarant la maladie de la COVID-19 une pandémie mondiale(2).

Le COVID est une maladie infectieuse auto-résolutive en 7 à 14 jours dans la majorité des cas. Il est désormais reconnu comme une maladie systémique avec un large spectre de manifestations. Étant donné que des symptômes et des complications à long terme ont été décrits pour d'autres coronavirus humains hautement homologues, à savoir le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), à ce jour, on ne sait pas si les leçons du MERS et du SRAS sont applicables à COVID-19, c'est un syndrome caractérisé par des symptômes persistants et/ou des complications tardives ou à long terme au-delà de 4 semaines après le début des symptômes.

Ainsi, on parle de COVID aigu quand l'évolution est inférieure à 4 semaines, à compter de l'apparition des symptômes(3), étant donné que COVID-19 est une nouvelle maladie, à ce jour, il n'y a pas encore de consensus sur la définition des symptômes post-COVID-19.

Le Syndrome post COVID-19 est défini lorsque les symptômes persistent au-delà de 4 semaines, en différenciant les termes :

- long COVID-19 pour les symptômes persistants au-delà de 4 semaines présents lors du COVID-19 aigu ou apparaissant plus tard dans le cas de sujets asymptomatiques. Les symptômes ne sont pas le résultat de Dommages organiques irréversibles.

- Les séquelles désignent les dommages tissulaires irréversibles après 12 semaines qui peuvent représenter différents degrés de dysfonctionnement et de symptômes permanents(4).

Il s'agit d'une étude sur le syndrome post-COVID chez les médecins en cours de formation au sein de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, et ce a pour objectif :

- ✓ Décrire le profil épidémiologique des signes clinique et évolutif des infections SARS-COV 2 dans la population des médecins.
- ✓ Établir la prévalence et l'incidence des symptômes liés au syndrome post-COVID.
- ✓ Proposer une conduite à tenir face à cette nouvelle entité.

MATÉRIELSET MÉTHODES

I. Type et durée de l'étude :

C'est une étude transversale descriptive ouverte, auprès du médecin en cours de formation a la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

Une enquête a été réalisée afin de décrire le profil épidémiologique et caractériser les symptômes post-COVID des cas diagnostiqués de COVID 19 et identifier les facteurs de risque associés au développement du syndrome post COVID, d'une évolution défavorable, des patients COVID.

L'usage du questionnaire a été privilégié puisqu'il permet de travailler à plus grande échelle.

En effet, le nombre de participants n'est pas limité par le temps puisque le questionnaire à diffuser est rapide et que le participant répond à son rythme. Cet outil permet également de s'adapter au rythme et à l'emploi du temps du participant.

II. Population cible :

Ce travail a porté sur un groupe représentatif de 170 personnes constitué essentiellement du Médecin en cours de formation qui ont été déclarés COVID positive.

Critères d'inclusions : Personnels médical du CHU Mohamed IV de Marrakech qui ont eu une infection confirmée à COVID-19 et qui ont gardé des symptômes liés au COVID-19 après l'épisode aigue : Médecins résidents et médecins internes.

Critères d'exclusion : Les personnes qui non pas eu une infection confirmée à la COVID-19 et qui n'ont pas gardé des symptômes liés à la COVID-19 après l'épisode aigue et qui n'ont pas répondu au questionnaire ont été exclues de cette étude.

III. Modalités de collecte des données:

Nous avons élaboré un questionnaire numérique simple et anonyme (Annexe 1).

Ce dernier a été créé en utilisant le logiciel Google Forms, il comprend des questions fermées à choix multiples visant essentiellement à répondre aux objectifs de notre travail.

Afin de toucher un grand nombre de personnel et de limiter le temps de réponse tout en facilitant la collecte des données, le questionnaire a été diffuser via l'application WhatsApp après avoir récupérer les contacts respectifs de l'ensemble du personnel du CHU Mohamed IV de Marrakech qui ont été déclarés COVID positive.

IV. Modalités de traitement des données:

Nous avons considéré comme exploitables les questionnaires pour lesquels plus des deux tiers des questions étaient remplis. L'analyse statistique des réponses fermées a fait appel à de simples pourcentages à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2010®.

V. Considérations éthiques:

L'aspect éthique a été pris en considération tout au long du déroulement de notre étude.

Les personnes impliquées dans l'étude ont bénéficié d'une présentation claire et détaillée traitant les objectifs de l'enquête, les modalités de recueil des informations et des utilisations possibles des résultats. Les mesures assurant la confidentialité des informations, l'anonymat des participants et le renoncement de porter des jugements de valeur sur les personnes enquêtées ont été respectées.

VI. Définition du syndrome post-COVID-19 :

Le Syndrome post COVID-19 est défini lorsque les symptômes persistent au-delà de 4 semaines, en différenciant les termes :

- long COVID-19 pour les symptômes persistants au-delà de 4 semaines présents lors du COVID-19 aigu ou apparaissant plus tard dans le cas de sujets asymptomatiques. Les symptômes ne sont pas le résultat de Dommages organiques irréversibles.

- Les séquelles désignent les dommages tissulaires irréversibles après 12 semaines qui peuvent représenter différents degrés de dysfonctionnement et de symptômes permanents(4).

RÉSULTATS

I. Participation :

On a pu rassembler 170 questionnaires avec un taux de réponses à 80%.

II. Caractéristiques générales du personnel interrogé

1. L'âge :

L'âge médian des patients est de 25 ans.

La tranche d'âge la plus représentée au sein de notre série est celle de 21 à 25 ans avec un pourcentage de 53.5%.

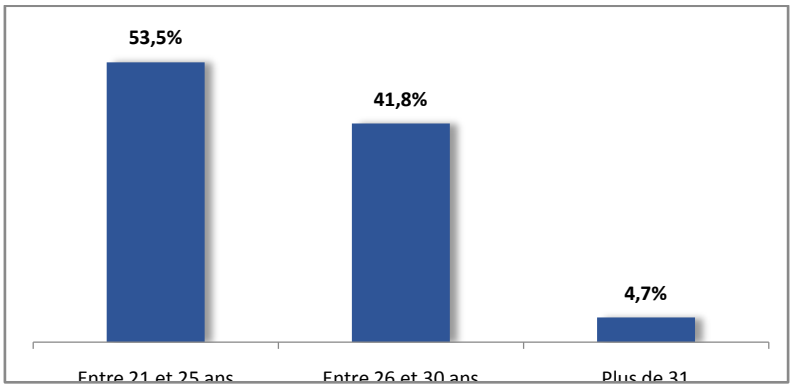


Figure 1.la répartition selon l'âge.

2. Genre :

L'analyse des résultats a montré une prédominance féminine 65.3% contre 37.7% des hommes. Le sex-ratio est de 0.53.

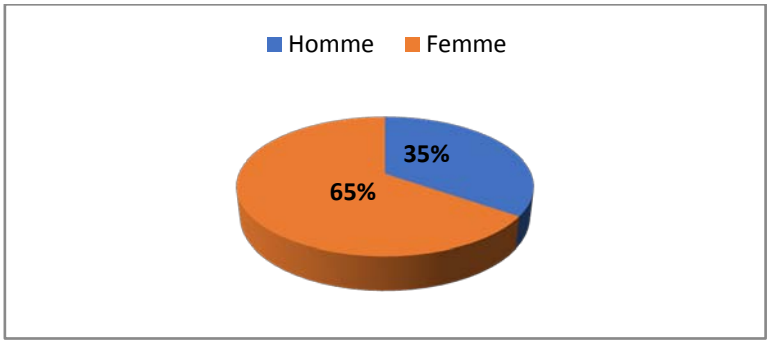


Figure 2.La répartition selon le genre.

3. Indice de masse corporel :

Dans notre série d'étude la majorité des personnels interroger avait un IMC normal avec un pourcentage de 67.10%, 26.5% des personnel étaient en surpoids, 3.5% avaient une obésité modéré et 2.9% étaient maigre.

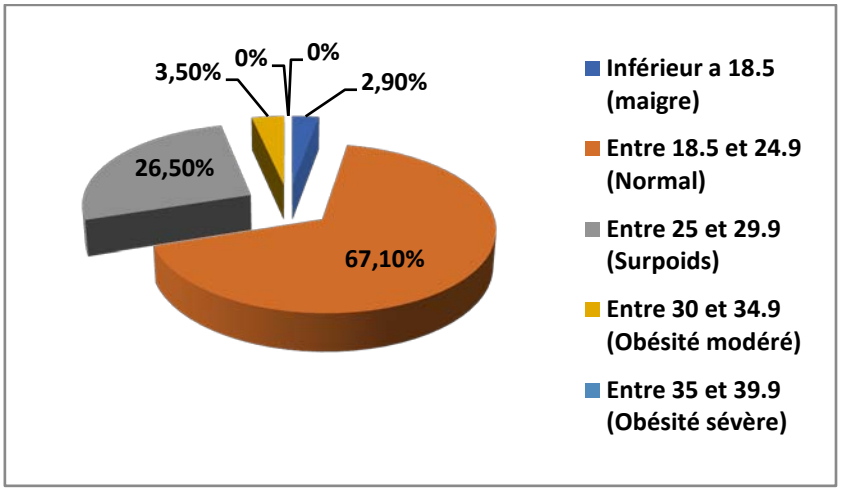


Figure 3.Indice de masse corporel.

4. Antécédents :

Dans notre série d'étude, 120 patients soit 72.9 % n'avaient pas présenté des comorbidités.

Par contre 39,50% des cas avaient présentaient des comorbidités répartis comme suit :

- ✓ 24 Personnes présentaient une Atopie familial soit 16,5%. 10 personnes présentaient une pathologie immunologique soit 7.1%.
- ✓ 10 personnes étaient des tabagiques soit 7.1%.
- ✓ 5 personnes présentaient des pathologies pulmonaires soit 2.9%.
- ✓ 5 personnes présentaient un diabète soit 2.9%.
- ✓ 2 étaient des hypertendues soit 1.2%.
- ✓ 0.6% avaient d'autres tares (Pathologie néphrologique et neurologique).

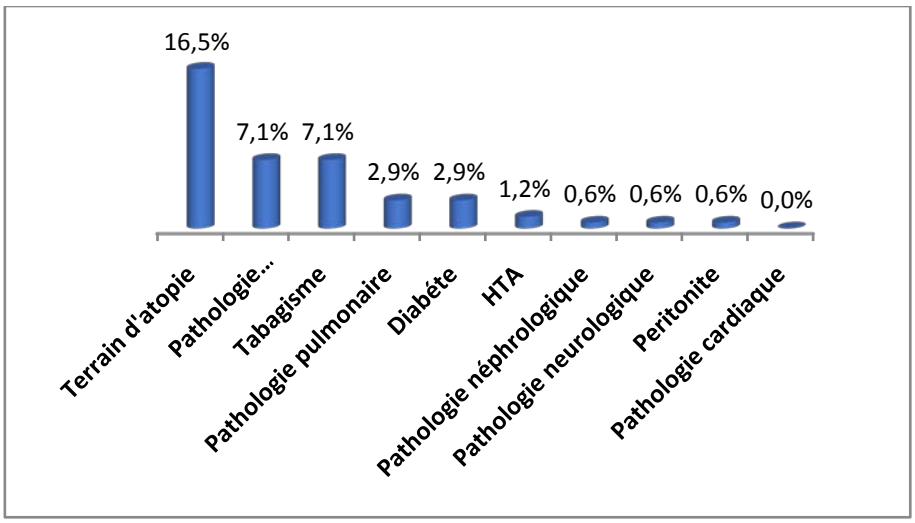


Figure 4.Comorbidités du personnel interrogé.

III. Infection aigue au COVID-19 :

1. Diagnostic positif d'infection au COVID-19

Dans notre série la plupart des personnels avaient confirmé leur infection par une PCR respiratoire dans 89.9% des cas, 9.2% par Sérologie/Test rapide et un seul cas par un Scanner thoracique.

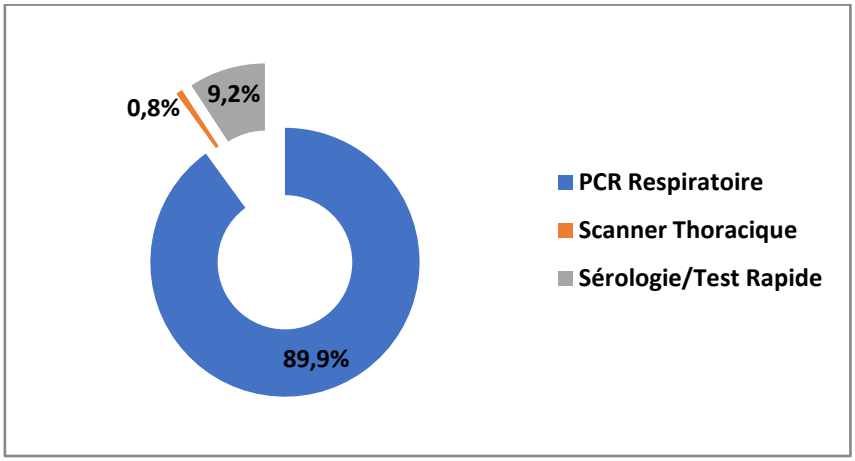


Figure 5.Méthode de diagnostic.

2. Gravité de l'épisode aigue :

La majorité du personnel représenté par 97.5% avaient bénéficié d'un traitement en ambulatoire et seulement 3% étaient hospitalisés.

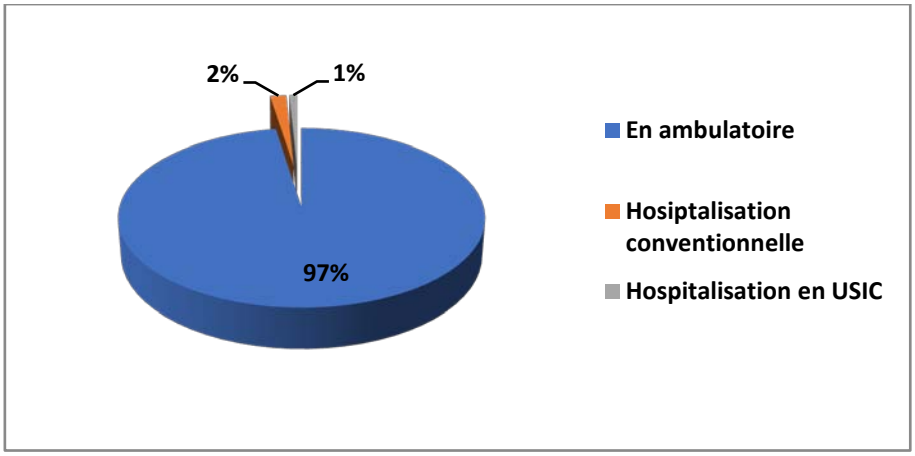


Figure 6.Gravité de l'épisode aigue.

3. Symptomatologie clinique :

Les patients asymptomatiques représentaient 2,5% de l´ensemble. Alors que la majorité des cas présenté par 97.5% des patients étaient symptomatiques.

Plus de 85% avaient plus de 7 symptômes à l'épisode aigue.

Les signes fonctionnels étaient dominés par la triade «Asthénie-Toux-Trouble de l'odorât».

La distribution des différents signes fonctionnels chez les patients symptomatiques de notre série étaient présentés comme suit :

a. Signes généraux :

- L'asthénie était le maître symptôme dans 84 % des cas.
- La fièvre et les myalgies étaient retrouvées respectivement dans 67.2 % et 58.8 % des cas.

b. Symptomatologie respiratoire :

- La symptomatologie respiratoire était dominée par la toux dans 70.6 %, suivie par la dyspnée dans 20.2 % des cas.
- La douleur thoracique était retrouvée dans 14.3 % des cas.

c. Symptomatologie neuropsychique :

- La symptomatologie neurosensorielle était dominée par l'anosmie dans 72 %, les céphalées dans 67.2 %, dysagueusie dans 58% et les troubles de sommeil dans 17.6% des cas.
- Les troubles psychiques a type d'irritabilité, anxiété et dépression étaient retrouvées respectivement dans 15.1%, 12.6% et 6.7% des cas.

d. Symptomatologie digestive :

- La symptomatologie digestive était dominée par la diarrhée dans 38.7 %, suivie par les nausées- vomissements dans 15.1 %, alors que la douleur abdominale figurait seulement dans 11.8 % des cas.

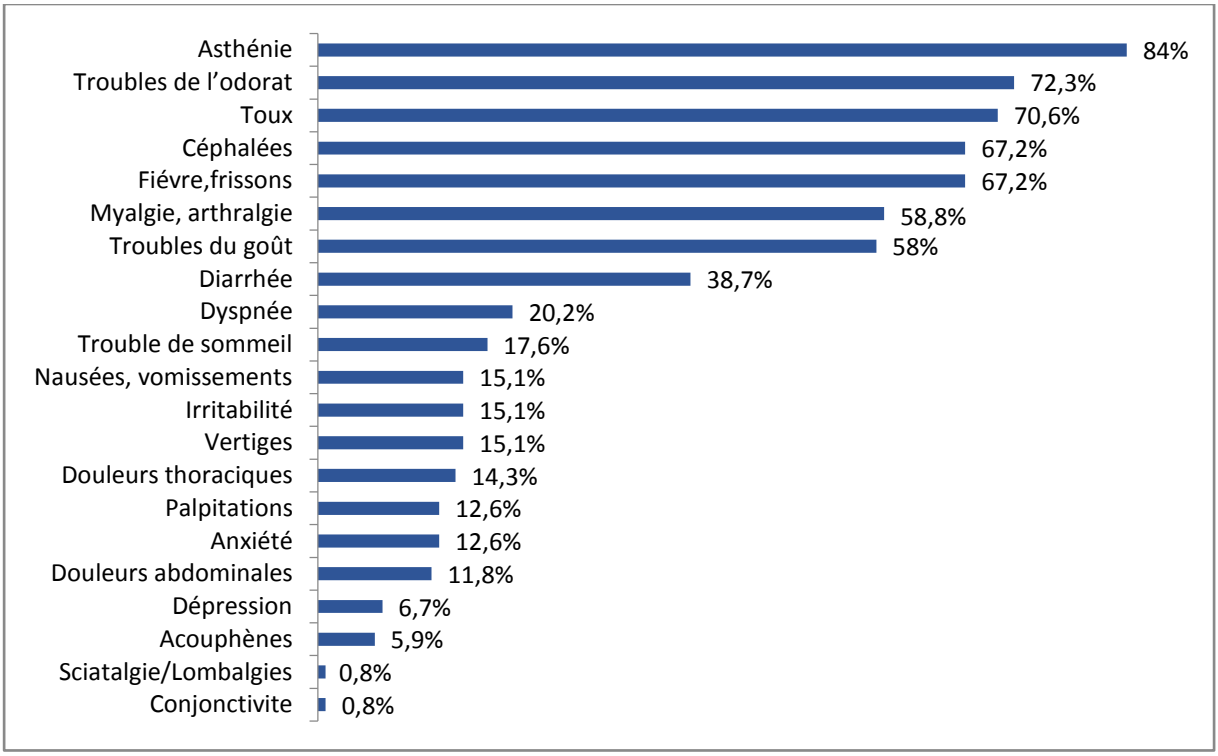


Figure 7.La répartition selon symptomatologie clinique de l'épisode aigue.

IV. Protocole thérapeutique :

1. La prise médicamenteuse

Dans notre série, la prise médicamenteuse était repartie comme suit :

- ✓ 86.6% avaient bénéficié d'un traitement symptomatique.
- ✓ 63% d'une antibiothérapie à base d'Azithromycine,
- ✓ 10.1% d'une corticothérapie.
- ✓ 7.6% d'une anticoagulation.
- ✓ 1.7% d'une immunothérapie.
- ✓ Seulement 9 patients (7.6%) n'avaient pas pris aucun traitement.

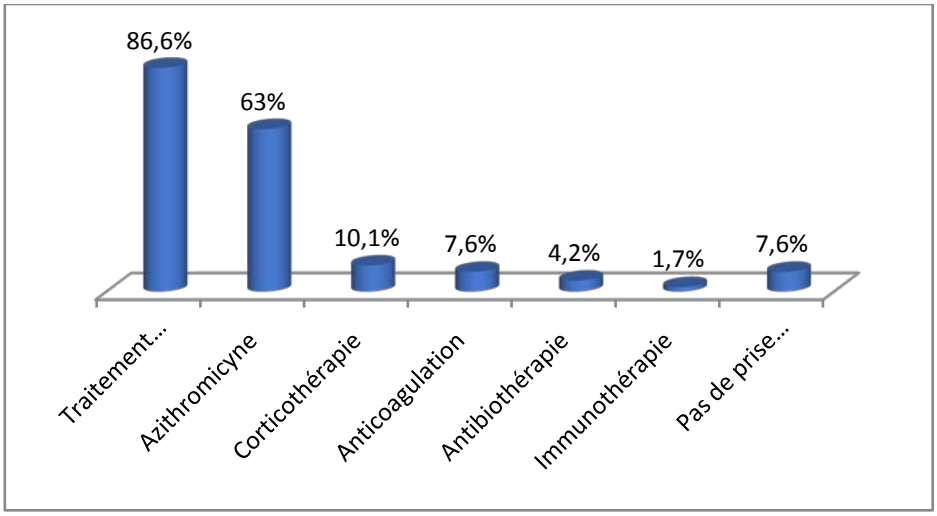


Figure 8.Protocole thérapeutique.

2. Délai entre le début des symptômes et l'administration du traitement :

Dans notre série, la majorité des participants représentaient par 80% avaient introduit le traitement dans moins de 3jours du début de la symptomatologie.

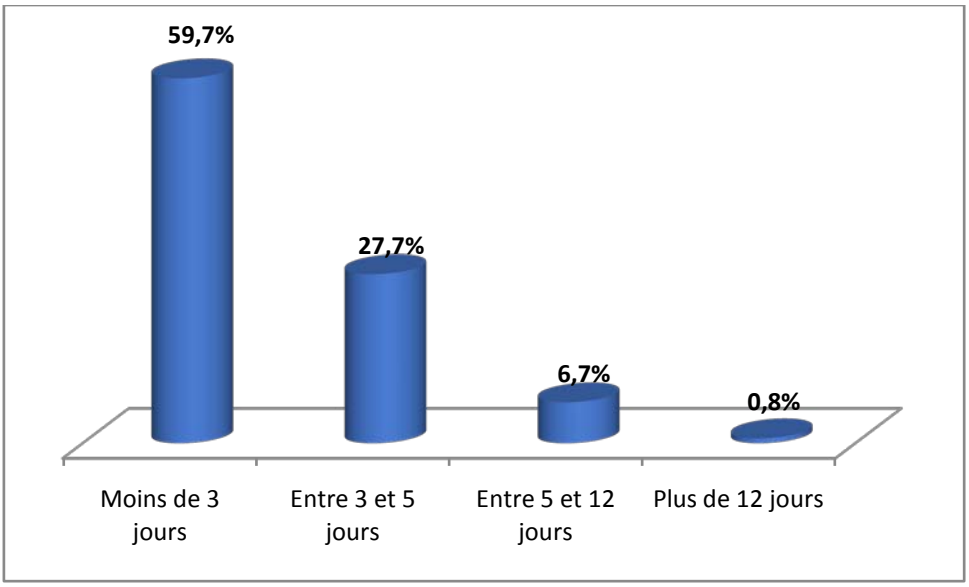


Figure 9.La répartition selon délai entre le début des symptômes et l'administration du traitement.

V. Syndrome post COVID-19 :

Dans notre série d'étude 53% des personnes interrogées avaient gardé un syndrome post-covid-19, contre 47% qui étaient déclarées guéri.

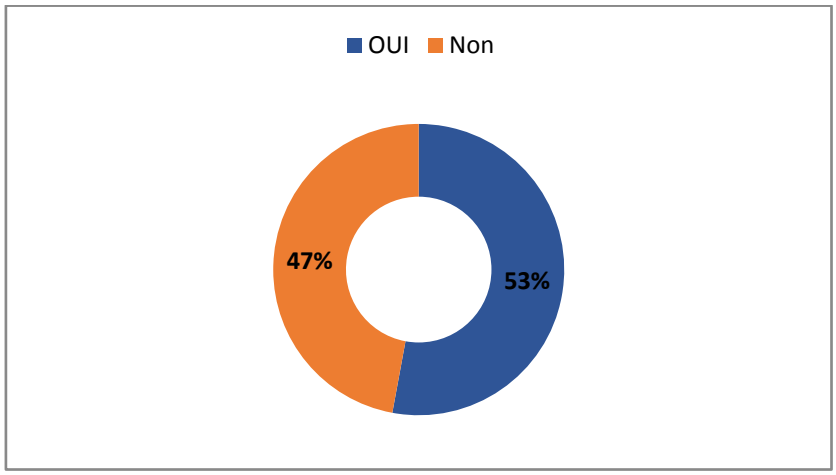


Figure 10.Pourcentage du syndrome post COVID-19.

La plupart des personnes avait gardé les symptômes dans un délai entre 4 et 12 semaines.

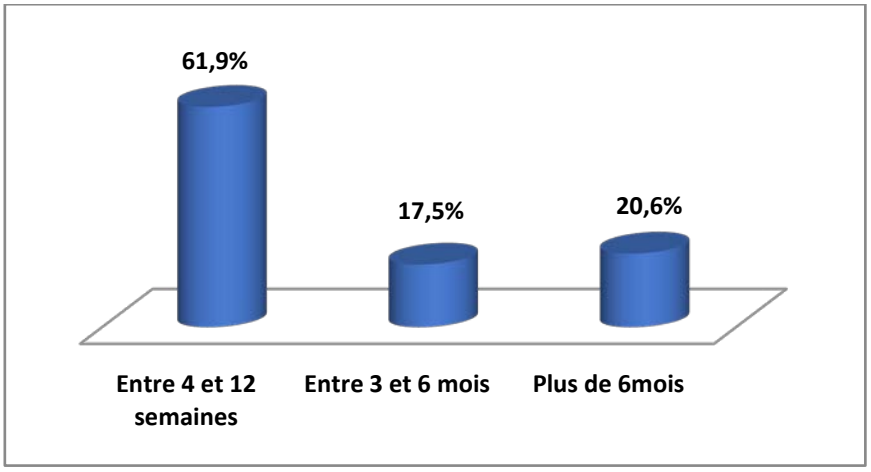


Figure 11.Répartition selon le délai de persistance des symptômes.

L'intervalle libre entre les symptômes initiaux et les symptômes persistent :

Un intervalle libre entre les symptômes initiaux et les symptômes persistent était rapporté dans 75% des cas.

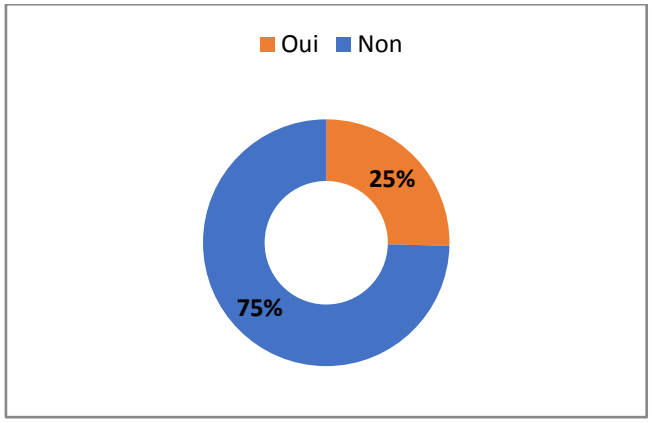


Figure 12.La répartition selon l'intervalle libre entre les symptômes initiaux et les symptômes persistent.

1. Symptomatologie post Covid-19 :

Les résultats concernant la symptomatologie post COVID-19 étaient comme suit:

a. Signes généraux :

- L'asthénie était le maître symptôme dans 68.3 % des cas.
- Les myalgies et arthralgies étaient retrouvées dans 10.1 % des cas.

b. Symptomatologie respiratoire :

- La symptomatologie respiratoire était dominée par la Dyspnée dans 23 %, suivie par la toux dans 20.6 % des cas.

c. Symptomatologie cardiaque :

- Des palpitations étaient rapportées dans 12.7% des cas et les douleurs thoraciques dans 6.3% des cas.

d. Symptomatologie neurosensorielle :

- La symptomatologie neurosensorielle était dominée par l'anosmie dans 47.6 %, suivie par l'agueusie dans 28.6 % des cas.
- Des troubles de concentration étaient rapportés dans 16% des cas et les troubles de sommeil dans 11.1% des cas.
- la dépression, anxiété et l'irritabilité étaient retrouvées respectivement dans 11.1%, 11.1% et 12.7% des cas.
- Les céphalées étaient présentes dans 11.1% des cas.

e. Symptomatologie digestive :

- La symptomatologie digestive était présentée par la diarrhée et la douleur abdominale 1.6 % chacune.

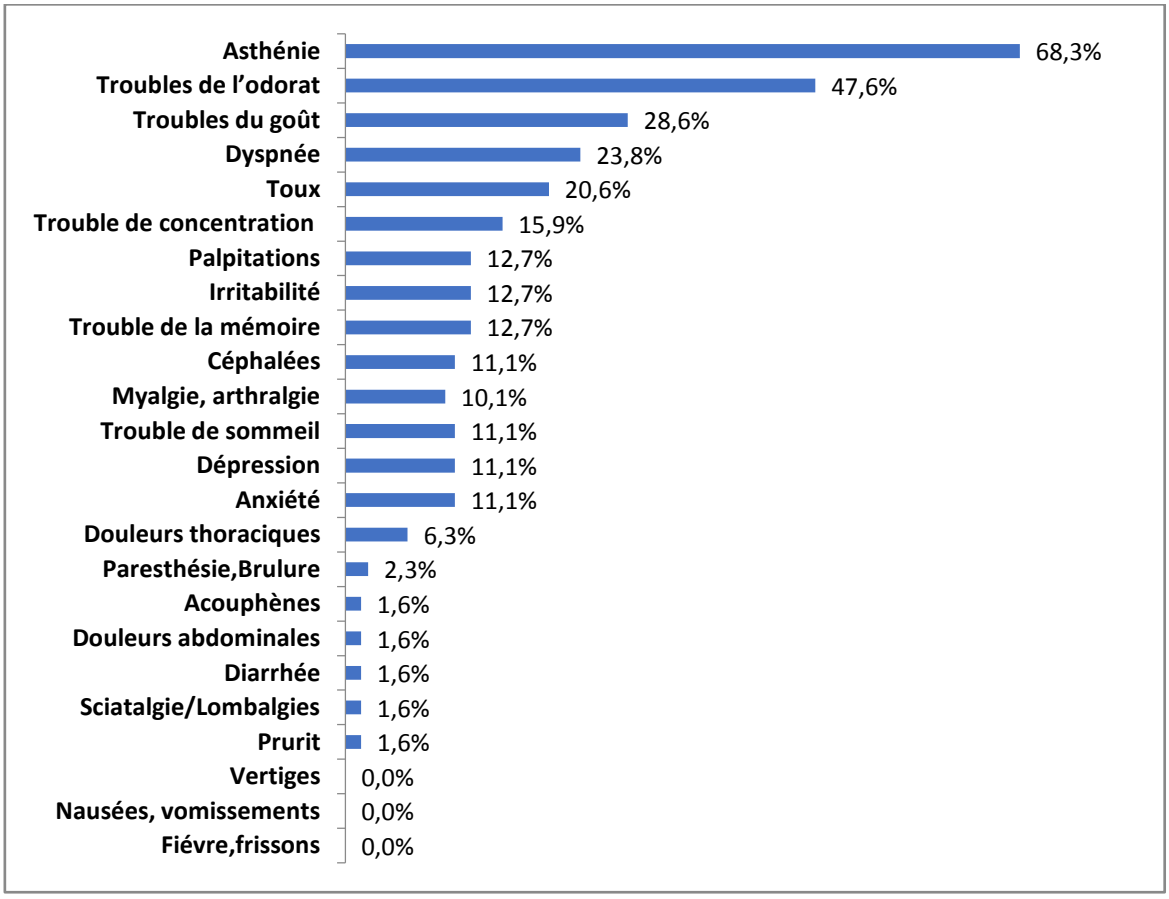


Figure 13.La répartition des symptômes du syndrome post COVID-19.

f. Score de fatigue de CHALDER (Annexe 2):

Puisque la fatigue était le symptôme le plus représenté dans le syndrome post COVID-19. Un score : échelle de fatigue de CHALDER était établie pour évaluer la sévérité de cette asthénie.

Dans le système de notation de Likert, le score varie entre 0- 33, dans notre étude seulement 2 participants qui avaient déclaré un score maximal de 33, la moyenne de nos participant était un score de 22

g. Score de dyspnée de mMRC (Annexe 3) :

Pour les participants qui avaient gardé de la dyspnée 23.8% on peut classer leur dyspnée selon le score de dyspnée de mMRC :

- La moitié 53.1% de nos participants avaient un stade 2 donc une dyspnée légère a la marche rapide.
- Or que 43.8% ont rapporté une dyspnée stade 1, qui est une gêne liée au souffle aux exercices physique intense.

2. Traitement du syndrome post COVID-19 :

Dans la majorité des cas 80% des interrogés n'avaient pris aucun traitement pour leur syndrome post COVID-19.

Alors que 14% avaient pris des vitamines, 4.8% avaient pris des corticoïdes et 3.2% avaient pris de l'aspirine.

Les AINS, les antibiotique et le magnésium étaient pris dans 1.6% chacun.

Par contre la majorité des personnels avaient bénéficié des séances de rééducation dans 94% des cas.

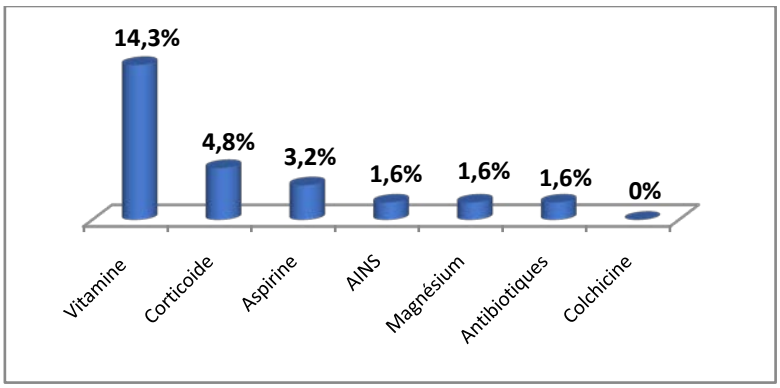


Figure 14.Le traitement du syndrome post COVID-19.

3. Le retentissement sur l'activité professionnel :

L'arrêt de travail était trouvé dans 54% des cas.

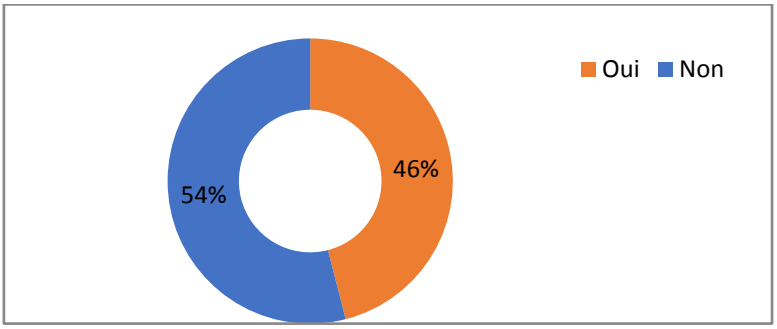


Figure 15. La répartition selon l'arrêt du travail.

L'arrêt de travail était dans la majorité des cas moins de 1 mois (83.3%), tandis que 13% des cas avaient déclaré un arrêt du travail entre 1 et 3mois.

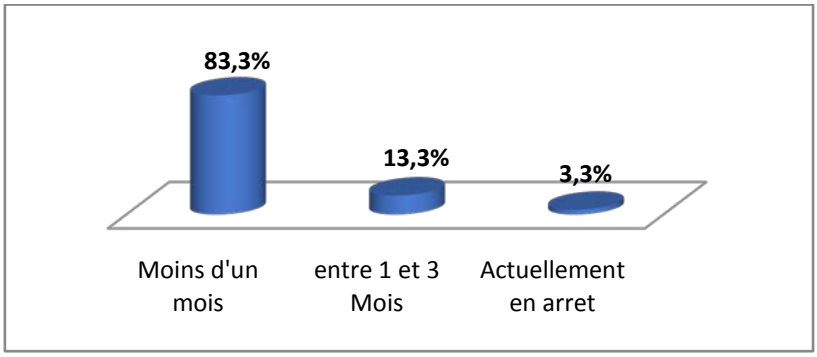


Figure 16.La répartition selon la durée de l'arrêt du travail.

DISCUSSION

I. Rappel sur la COVID-19 :

1. Agent pathogène

1.1 Taxonomie du SARS-CoV-2

Les coronavirus (CoVs), responsables d'infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux, Les coronavirus sont l'un des plus grands groupes appartenant à l'ordre nidovirale, sous-ordre des Cornidovirineae et famille des Coronaviridae.

Les Coronaviridae sont classés en deux sous familles, Letovirinae et Orthocoronavirinae Letovirinae comprend le genre Alphaletovirus, alors que les Orthocoronavirinae sont classés en fonction de la structure du virus et de l'analyse phylogénique en quatre genres : AlphaCoVs, BetaCoVs, GammaCoVs et DeltaCoVs(5).

Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines: deux alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKUI, SARS-CoV-1, MERS-CoV)(6) .En janvier 2020, un nouveau betacoronavirus, le SARS-CoV-2, est isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau de pneumonie virale sévère(6) .

Type : virus

Domaine : Riboviria

Ordre : Nidovirales

Sous-ordre : Cornidovirineae

Famille : Coronaviridae

Sous-famille : Coronavirinae

Genre : Betacoronavirus

Sous-genre : Sarbecovirus

Espèce : SARSr-CoV

Souche : SARS-CoV-2

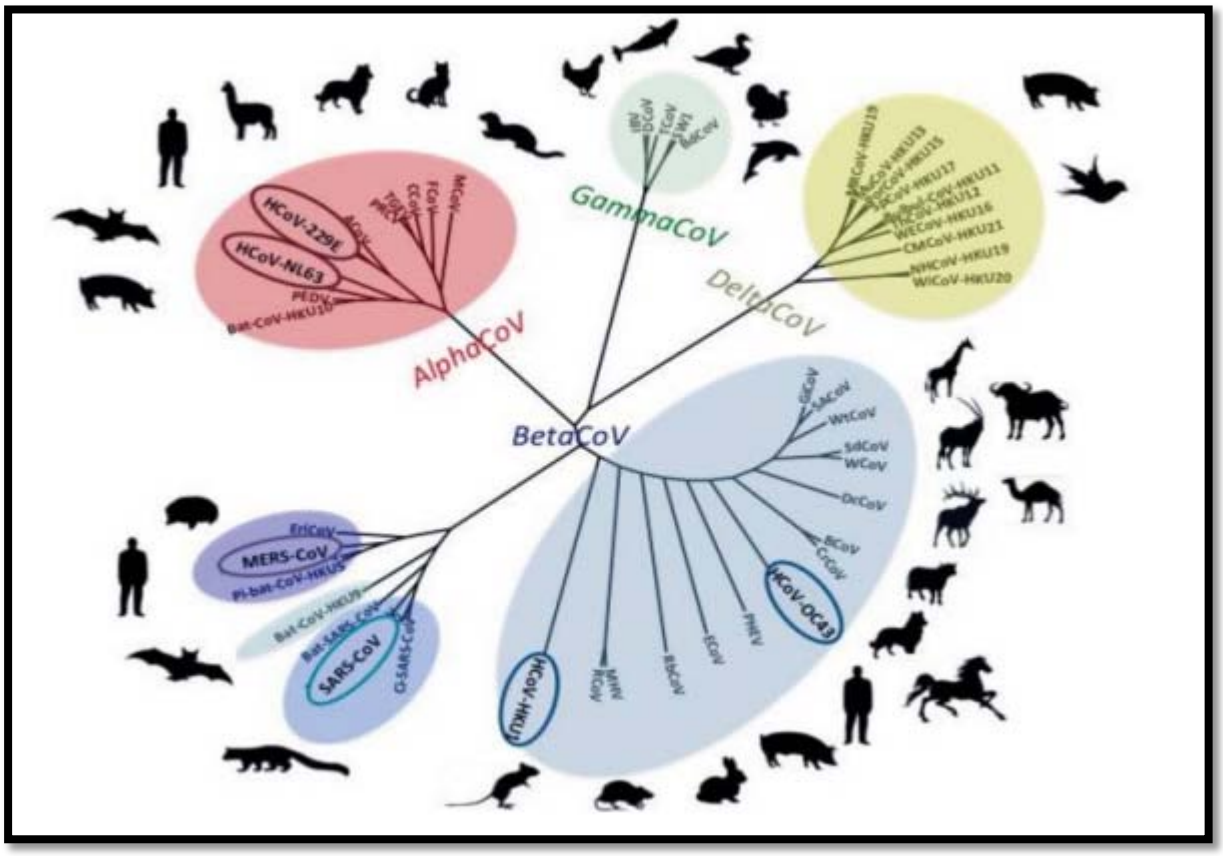


Figure 17 : Arbre phylogénétique construit à partir de 51 génomes complets de coronavirus par la méthode de Neighbour-joining (5).

1.2 Génome

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire non segmenté, positivement polarisé de 29,9 kb(7) . Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé d'orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux poly protéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale(8) . Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires : - la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) -ainsi que la protéine de capside (N).

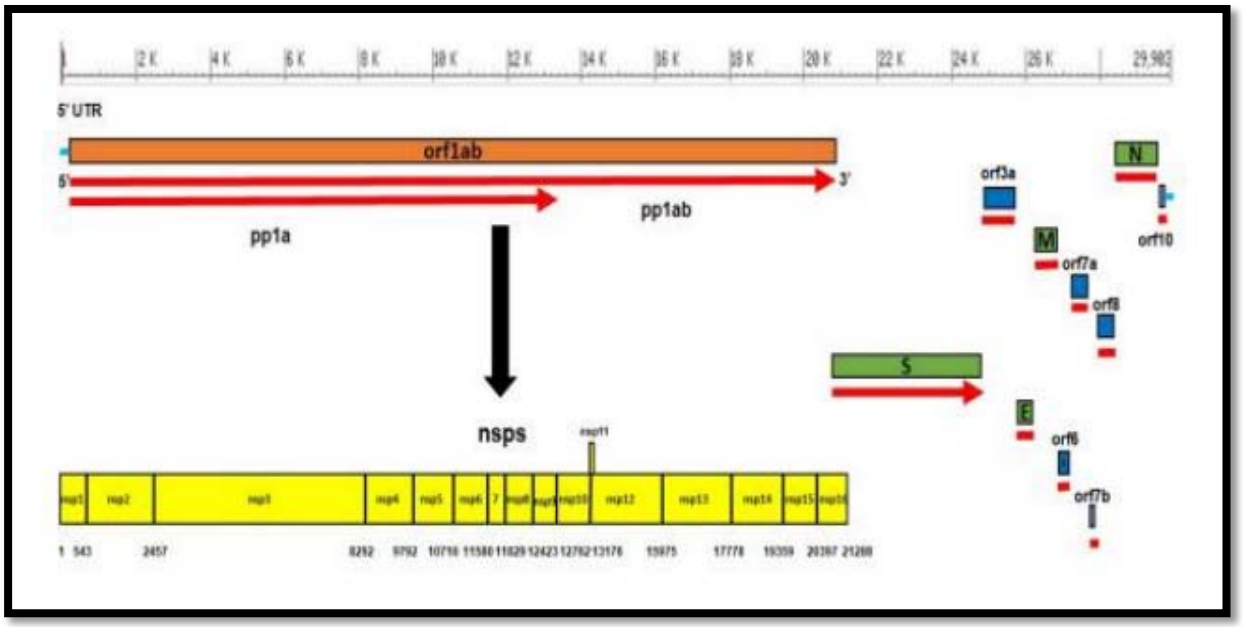


Figure 18.Organisation du génome du SARS CoV 2[8]

1.3 Structure du virus

Le coronavirus est un virus de forme sphérique, enveloppé, mesurant 60 à 220 nm, et englobant une nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capside (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire(9).

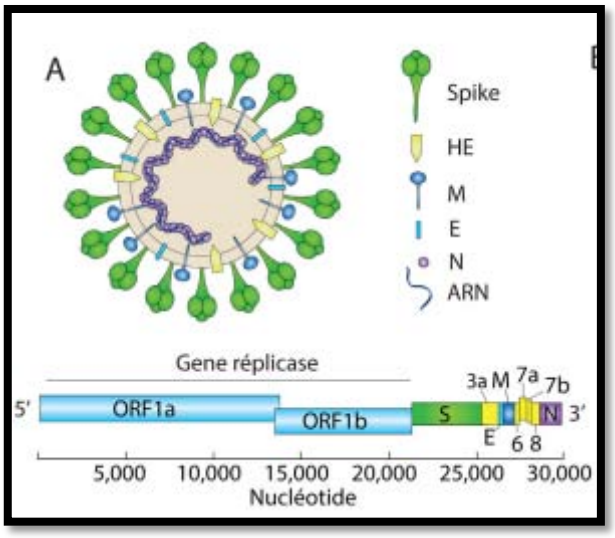


Figure 19 : Structure virale : le SARS-CoV-2 :la glycoprotéine d'enveloppe [E], de membrane [M] et l'Hémagglutinine-Esterase [HE]) et la protéine de capside (N). le gène réplicase (orf1a et orf1b) code pour deux larges polyprotéines (pp1a et pp1b)(10).

1.4 Propriétés physicochimique du virus

La particule virale a un diamètre de 60 à 220 nm et apparait ronde ou ovale(11). La plupart des connaissances sur les propriétés physico-chimiques des coronavirus proviennent du SARS-CoV et du MERS-CoV.

- **Sensibilité aux désinfectants** : Les coronavirus sont sensibles aux désinfectants usuels virucides tels que l'hypochlorite de sodium 0,5%, l'acide peracétique/peroxyde d'hydrogène, l'éthanol ou l'isopropanol à 70%, glutaraldéhyde selon la norme en 14476 s'ils sont utilisés suivant les recommandations du fabricant (respect de la concentration et du temps de contact).
- **Inactivation physique**: L'inactivation par les rayons UV peut être obtenue par exposition à 1200 µJ/cm2 pendant 30 minutes, le SARS de plus sensible à une température de 60 °C pendant 30 minutes.

- **Survie à l'extérieur de l'hôte:** les coronavirus peuvent survivre jusqu'à 6 jours en milieu aqueux et jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches. Selon l'endroit où il se trouve, la durée de vie du virus est variable.

Il a été rapporté que le SARS CoV- 2 était plus stable sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton, et le virus viable a été détecté jusqu'à 72 h après l'application sur ces surfaces.

2. Epidémiologie :

2.1 Réservoir du virus

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(12).

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Le génome du SARS-CoV-2 présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV, les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV détecté sur Rhinolophes affinis de la province du Yunnan en Chine (96 % d'homologie) et le RmYN02 détecté sur Rhinolophus malayanus échantillonnée de la province de Yunnan en Chine (93% d'homologie)(13).

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 SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en chine, avec une similitude phylogénique de 92 % avec SARS CoV 2, pourrait jouer ce rôle(14)(15).

A la différence du SARS-CoV-1 et des coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV2 présente une modification au niveau du domaine de liaison de récepteur sur la protéine S,

entrainant un gain d'affinité pour son récepteur ACE2 (antagoniste de l'angiotensine 2)(16) . Ce même domaine de liaison est présent également chez un coronavirus du pangolin avec une grande similitude celui du SARS-CoV-2 (avec différence au niveau d'un seul acide aminé) (17), suggérant ainsi que l'évolution du coronavirus chez le pangolin à travers la translocation a permis la franchise de la barrière d'espèce et ainsi le passage chez l'homme (18).

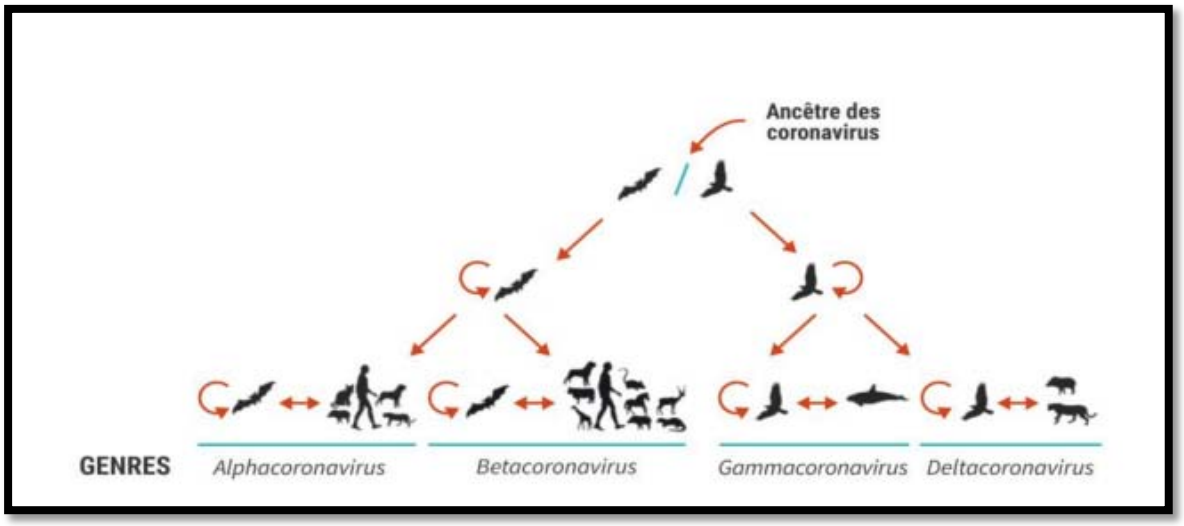


Figure 20 : Évolution des coronavirus et réservoirs animaux.

2.2 Les modes de transmission :

Semblable au SARS-CoV-2 et au MERS-CoV, le SARS-CoV-2 se propage d'une personne infectée à une personne non infectée, soit par transmission directe ou indirecte.

a) Gouttelettes :

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale (19), il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la

transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes(19).

b) Autres voies de transmission

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles (20) et le sang des patients infectés(20). Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles(21) et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains(22),il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit (23).

2.3 Facteurs favorisants :

De nombreux facteurs affectent la transmission et la propagation du SARS-CoV-2. Ces facteurs comprennent à la fois les situations favorisantes ou les situations à risque et personnes à risque de transmission :

- **Situations à risque :**
  - Le voyage ou le contact avec des personnes qui ont récemment visité une région endémique.
  - Le contact étroit avec les personnes diagnostiquées positifs pour la maladie, comme les travailleurs de la santé s'occupant de patients atteints du SARS-CoV-2.
  - Le contact avec des gouttelettes et des sécrétions (produites par éternuement ou la toux) d'une personne infectée et en mangeant ou en manipulant des animaux sauvages originaires de chine comme les chauves-souris.
- **Personnes à risque :**

Le risque d'infection est plus élevé pour les personnes âgées et pour les patients souffrant de maladies préexistantes telles que les maladies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, le diabète et les maladies respiratoires chroniques .

Le taux de mortalité rapporté en fonction de l'âge est 14,8% pour les personnes de plus de 80 ans, 8% pour les personnes entre 70 et 79 ans, 3,6% pour les personnes de 60 ans et 69 ans, 1,3% pour les personnes entre 50 et 59 ans, 0,4% pour les personnes entre 40 et 49 ans, 0,2% pour les personnes entre 10 et 39 ans; aucun décès n'a été signalé chez les enfants de moins de 10 ans . Notamment, le taux de mortalité est plus élevé chez les hommes (2,8%) que chez les femmes (1,7%)(25).

3. Physiopathologie

Les infections à coronavirus causées par le SARS-CoV-2 résultent conjointement d'une action directe du virus sur les cellules cibles et d'une action indirecte du système immunitaire de l'organisme lui-même.

3.1 Action directe du virus sur la cellule hôte

3.1.1 Pénétration du virus dans la cellule hôte

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une metalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine - pour rentrer dans la cellule hôte (26). Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2)(27). Dans le cas du SARS-CoV2, l'ajout d'un site de clivage furine(27) permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale(28) et pourrait majorer le potentiel infectant du virus . De fac¸ on intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro.

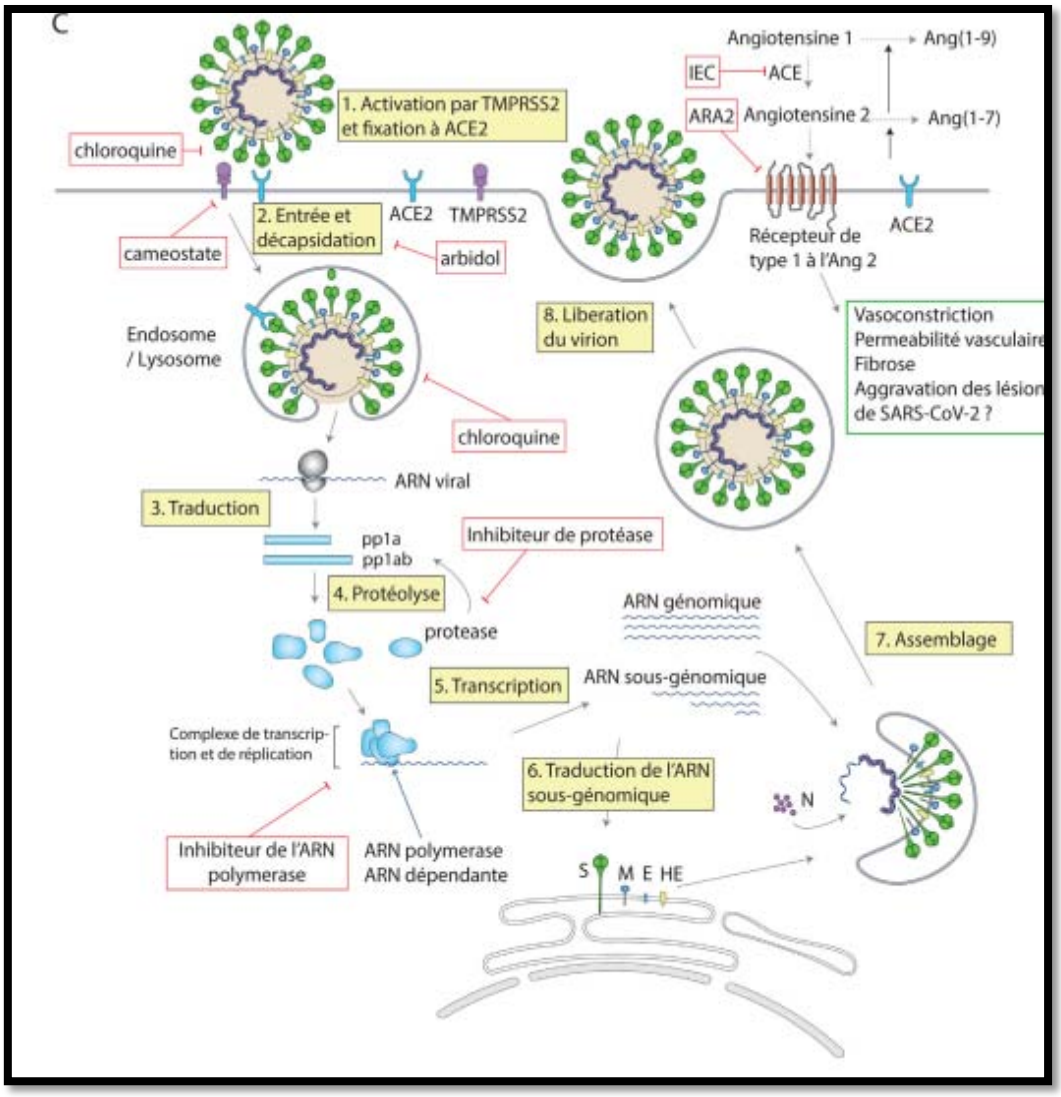


Figure 21.Représentation de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule, principalement le pneumocyte de type 2, et de son cycle de réplication. (10)

3.1.2 Cycle de réplication

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de

réplication (15). Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement 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 (15). La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication.

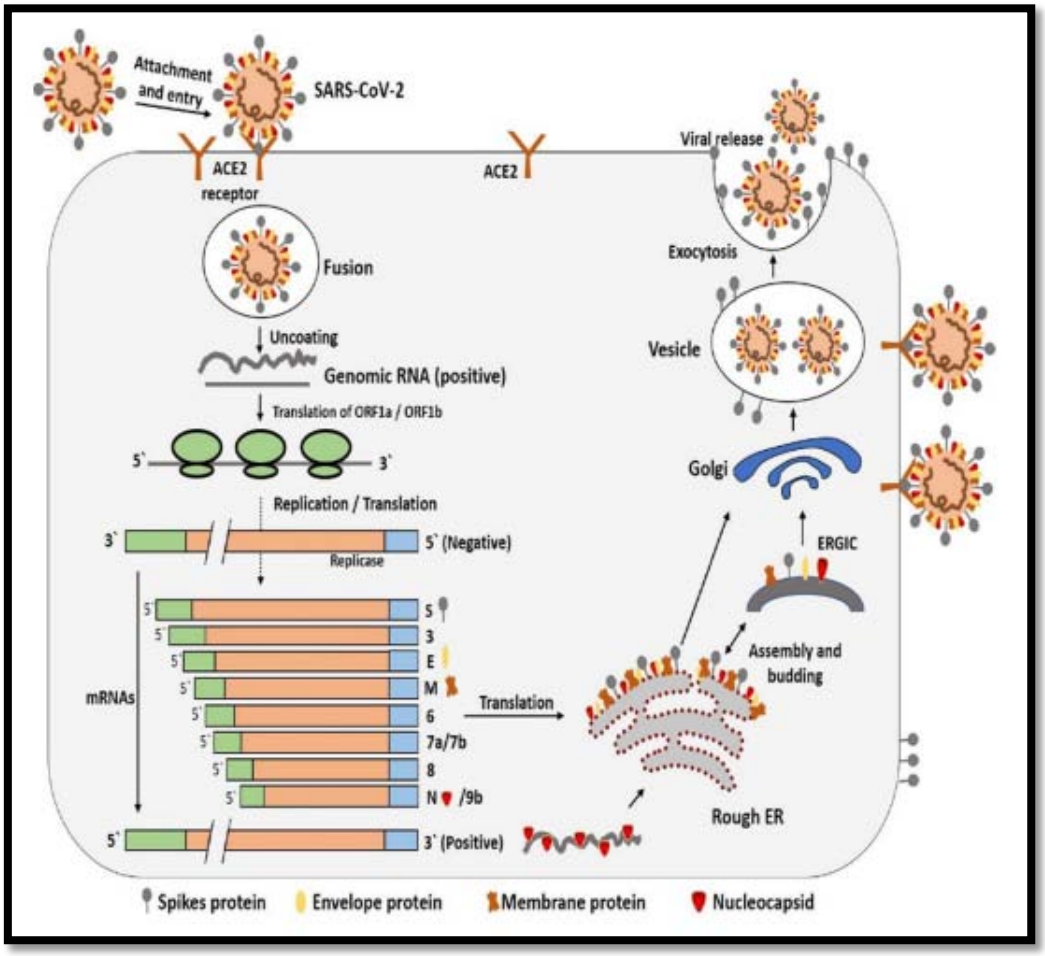


Figure 22.Cycle viral de SARS CoV-2 où ACE2 a été utilisé seul pour l'entrée dans la cellule hôte (29)

3.2 Réponse immunitaire antivirale

3.2.1 Réponse anti-virale immédiate

- ***Mécanismes de la réponse anti-virale immédiate :***

Les déterminants de la réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale. L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF-B) (30). Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF , IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes) (31). Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pour interferon-stimulated genes), par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT. La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées (32).

L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF, IL-1, IL-6, chimiokines). Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable.

➢ ***Évasion virale et échappement au système immunitaire***

L'existence de mécanismes d'évasion immunitaire n'a, à cette date, pas été prouvée pour le SARS-CoV-2. Cependant, plusieurs virus de la famille des coronavirus ont développé des stratégies d'échappement au système immunitaire.

Cette évasion virale repose sur plusieurs mécanismes :

- Echappement à la reconnaissance antigénique par les PRR via la production de vésicules à double membrane abritant le complexe de réplication viral(33).
- Diminution de la signalisation des PRR par liaison compétitive de la protéine N à TRIM25, bloquant ainsi la signalisation de RIG-1, ou encore par la protéine NSP16 qui prévient la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5(34).
- Inhibition de l'induction de la voie des interférons par inhibition de la signalisation de STING (protéines PLP-2-TM et Plpro-TM des SARS-Cov-1 et H-CoV-NL63) et d'IRF-3 (protéines PLpro du SARS-CoV-1 et ORF4, ORF5 du MERS-CoV qui inhibent sa phosphorylation et sa translocation nucléaire)(35).
- blocage de la signalisation des interférons, via la régulation négative de l'expression d'IFNAR (par la protéine ORF-3a du SARSCoV-1) et de la phosphorylation de STAT-1 (par la protéine NSP3)(36).
- blocage de la signalisation NF-B par les protéines PLP du SARSCoV-1 et ORF4b, ORF5 du MERS-CoV(37).

Le SARS-CoV-2 partage l'expression de plusieurs de ces protéines virales associées à l'évasion immunitaire (38), et des modélisations d'interaction protéique suggèrent que ses protéines NSP13 et NSP15 pourraient également interagir avec la protéine TBK-1 et diminuer l'activation d'IRF-3 (39).

Ces mécanismes de résistance au système immunitaire pourraient avoir été acquis chez la chauve-souris, qui présente une sécrétion constitutive d'IFN-I(40).

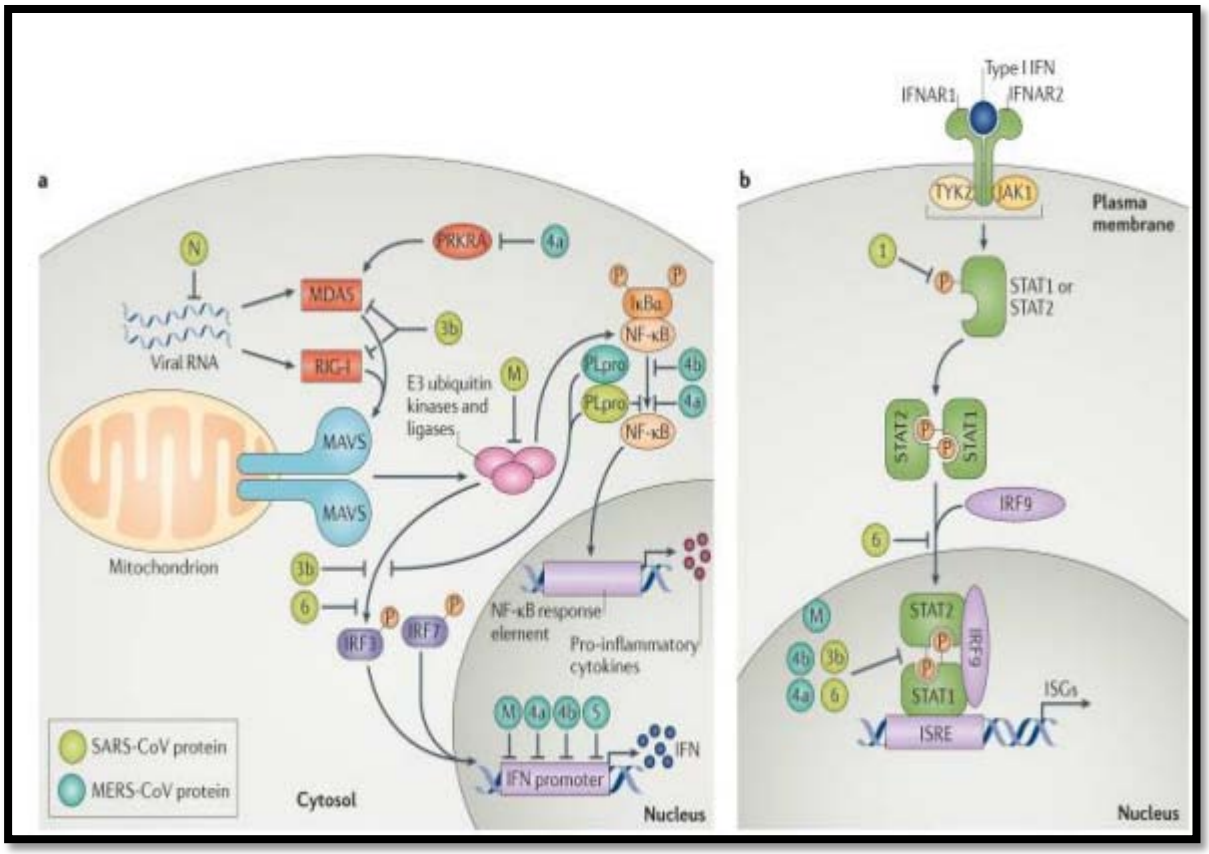


Figure 23.Mécanismes d'échappement du SARS-CoV-2 et du MERS-CoV à la réponse immunitaire innée. (40).

3.2.2 Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection :

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyper activation du système immunitaire(25).

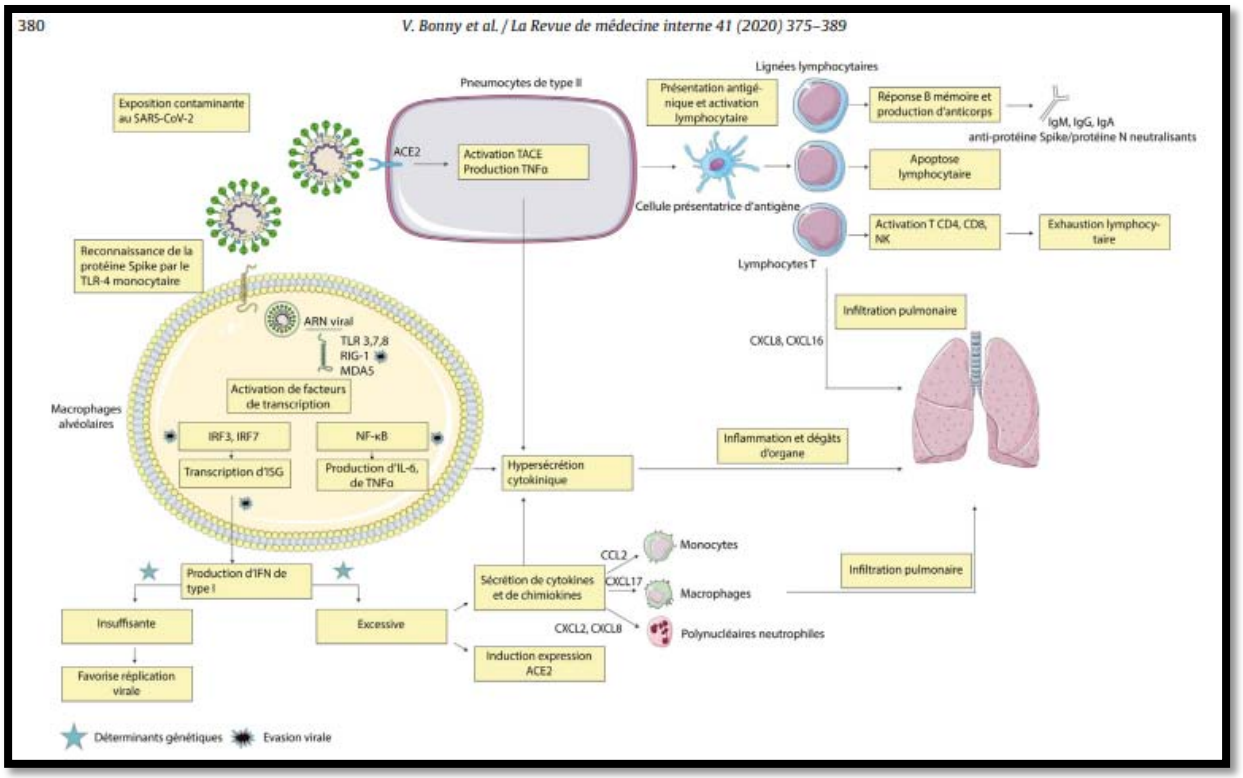


Figure 24.Mécanismes suspectées de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2 (10)

3.2.3 Hypersécrétion cytokinique

Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNF) (41). Plusieurs chimiokines sont également hyper produites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK)(42).

Les gènes de la voie de NF-kB semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF(43). Dans l'étude de Zhou et al., des taux élevés d'interleukine-6 circulante étaient statistiquement associés à l'apparition

d'une forme sévère(44) . Ces concentrations d'IL6 apparaissent cependant moins élevées que celles retrouvées dans les sepsis bactériens [8]. En revanche, les taux d'IL-1beta active et d'IL17a circulants apparaissent peu élevés (43).

Cette hyperactivation de la voie NFkB pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocytaire d'IL-6 et de TNF NFkB-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1, possiblement par liaison au TLR4 monocytaire(45). La production de TNF semble également inductible par liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF-converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2 (46).

D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytose lympho-histiocytaire(47), qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité.

- ***Signature interféron :***

Dans l'infection à SARS-CoV-1, le blocage de la signalisation des IFN de type 1 s'associait à une meilleure survie sur modèle murin (48). Ce constat ne semble pas transposable à l'infection à SARS-CoV-2, soutenant l'idée d'une réponse IFN-1 différente, possiblement moins délétère que dans l'infection à SARS-CoV-1(49).

Une étude française portant sur 50 patients infectés par le SARS-CoV-2 retrouvait des taux sériques d'IFN-I bas, ainsi qu'une expression diminuée des ISG suivant un gradient de sévérité de la maladie. Les patients avec formes graves montraient des taux très bas d'IFN et des taux nuls d'IFN-, associés à une diminution des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Cependant, la réponse aux IFN-1 semblait préservée et la stimulation par IFN déclenchait l'expression d'ISG(43). Ces résultats sont corroborés par une étude sur modèle animal, retrouvant une signature IFN faible durant l'infection, ne semblant pas à l'origine de l'hypersécrétion cytokinique (42). Ces études suggèrent l'existence d'une réponse IFN-1 insuffisante chez les patients atteints de forme sévère.

À l'inverse, l'étude de l'expression génétique différentielle des gènes de l'inflammation sur cellules de lavage broncho-alvéolaire de huit patients atteints de forme sévère de COVID-19 retrouvait une surexpression de certains ISGs : un premier cluster d'ISG antiviraux et de gènes potentialisant l'induction des IFN-1 (STAT1, IRF7), mais également un second cluster d'ISG associé à l'inflammation (incluant CCL2, CXCL10). En comparaison aux autres pneumopathies virales, bactériennes et aux donneurs sains, les gènes codant pour la voie des INF-1 étaient nettement surexprimés, traduisant un possible rôle physiopathologique dans la survenue du SDRA (50). De plus, la signalisation IFN-1 semble induire l'expression d'ACE2 sur les cellules de l'épithélium respiratoire et pourrait donc participer à l'entretien de l'infection virale(51).

La discordance entre ces résultats pourrait s'expliquer par une temporalité spécifique de la sécrétion d'IFN, ou par l'existence de deux types de réponse IFN à l'infection:

- Dans un premier groupe de patients, l'infection déclenche une sécrétion d'IFN-1 élevée, participant à entretenir l'inflammation et augmentant l'expression d'ACE2(51) sans réussir à contrôler l'infection (évasion immunitaire du virus) mais s'associant à une diminution partielle de la réplication virale.
- Le second groupe de patients serait représenté par une réponse IFN-1 faible, favorisant la réplication virale elle-même directement responsable de l'inflammation.
- Des prédispositions génétiques pourraient expliquer les différences observées dans la réponse IFN à l'infection, et sont à l'étude. D'autre part, la signalisation IFN- pourrait avoir un rôle protecteur via l'induction de STAT2, en contrôlant la sécrétion cytokinique et favorisant la réparation tissulaire(49).

➢ ***Lymphopénie et exhaustion lymphocytaire :***

De nombreuses études cliniques rapportent une fréquence élevée de lymphopénie CD4 et CD8(52), plus particulièrement dans les formes sévères de la maladie, et associée à la survenue du décès [88], commune au SEPSIS bactérien. Cette lymphopénie s'étend sur les

populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK, sans déséquilibre du ratio CD4/CD8, et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques(43). Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3), ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité, plus représentés chez les patients sévères(43) pouvant entretenir l'infection (35).

- ***Réponse humorale :***

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Le domaine de liaison de la protéine Spike, ainsi que la protéine N virale ont été principalement étudiées.

Dans une étude détaillée de neuf patients infectés, la séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100 % à 14 jours. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains(35) .De même, une étude plus large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11e et 12e jours, respectivement(20). La séroconversion anti-N semble plus tardive. Dans l'étude de Guo, 78 % des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi. Ces résultats semblent cohérents avec ceux retrouvés dans une large étude Française (20) . Les anticorps anti Spike et anti-N peuvent avoir une activité neutralisante ; selon l'étude de GRZELAK où un traitement à base de sérum de patients guéris de SARS-CoV-2 administré à cinq patients avec forme sévère de COVID-19 ,a permis leur guérison . Cependant le développement d'anticorps spécifique pourrait être un facteur aggravant de l'infection par facilitation de la pénétration du virus dans la cellule et le renforcement de la réponse inflammatoire.

3.3 Une maladie pro-thrombotique:

Les mécanismes physiopathologiques exacts conduisant au phénotype pro-thrombotique sont pour le moment inconnus (Fig. 3). Il est pour l'heure difficile de dire s'ils sont spécifiques du SARS-CoV-2 ou simplement la conséquence de l'hyper inflammation. Si l'on reprend la triade de Virchow décrivant les mécanismes de la thrombose veineuse, trois facteurs peuvent être mis en jeu: l'hypercoagulabilité, l'agression endothéliale et la stase veineuse.

L'hypercoagulabilité est soulignée par le fait qu'une des caractéristiques histologiques du dommage alvéolaire diffus présent dans la COVID-19 est le dépôt de fibrine et le recrutement de cellules mononuclées. Ce dépôt de fibrine est en lien avec un excès d'activation de la coagulation et un défaut de fibrinolyse. Une partie de la coagulopathie de la COVID-19 peut être due aux interactions entre l'activation de la coagulation et l'inflammation lors du sepsis. Il s'agit du concept de thrombo-inflammation (parfois appelée immuno-thrombose) [129]. L'un des principaux facteurs déclenchant est la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL-1 et IL-6). Il en résulte une activation de la coagulation, principalement du fait de la libération de facteur tissulaire par les cellules mononuclées (favorisant la génération de thrombine), ainsi que de l'activation des plaquettes et de leur interaction avec l'endothélium activé. Cette interaction entre sécrétion d'IL-6 et le phénotype pro-coagulant des patients atteints du SARS-CoV-2 est notamment décrite par une étude Italienne avec une corrélation du taux de fibrinogène avec celui d'IL-6 [130]. Ensuite, l'activation de la coagulation se propage par l'association d'une inhibition des facteurs anti-coagulants naturels (anti-thrombine III, protéines C et S) et de la suppression de la fibrinolyse par la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type I (PAI-1). Une des principales voies de signalisation favorisant la thrombo-inflammation est la voie NF-B. Cette voie de signalisation induit l'expression de gènes favorisant un phénotype

pro-coagulant de l'endothélium, stimule la synthèse du PAI-1, favorise la libération du facteur tissulaire et la libération d'ADN pro-coagulant via la NETose des neutrophiles [131].

Cette hyper-activation de la coagulation se couple à une hypofibrinolyse. Le rôle de la fibrinolyse est de dégrader la fibrine, grâce à l'action de la plasmine. La plasmine est elle-même issue du plasminogène, et est sous la dépendance de l'activateur tissulaire du plasminogène et de l'urokinase. Ces deux enzymes sont relarguées en situation inflammatoire [132] et sont inhibées par le PAI-1. Lors de l'épidémie de SARS-CoV-1, des taux sanguins élevés de PAI-1 étaient retrouvés chez les patients infectés [133]. Une étude publiée en 2013 par Gralinski et al. S'est intéressée à la fibrinolyse en utilisant un modèle murin infecté par des doses croissantes de SARS-CoV-1 [134]. Celle-ci retrouvait que la persistance des dépôts de fibrine était médiée par une sur-expression du PAI-1 qui dépassait les capacités de l'urokinase et de l'activateur tissulaire du plasminogène. Une des explications pour ces taux élevés de PAI-1 est l'induction de la voie du TGF-1 constatée dans les cellules alvéolaires des patients décédés du SARS-CoV-1 [135]; le TGF-1 induisant la libération de PAI-1. Le rôle délétère du PAI-1 est d'autant plus plausible que des données de lavage bronchiolo-alvéolaire chez des patients en SDRA retrouvaient des niveaux élevés de PAI-1 [136].

Un autre facteur impliqué dans l'hypercoagulabilité est probablement la profondeur de l'hypoxémie au cours de l'infection à SARS-CoV-2. L'hypoxémie engendre l'activation de la voie de signalisation des protéines HIFs (« hypoxia inducible transcription factors ») [137]. En cas d'hypoxémie, ils vont stimuler la transcription de multiples facteurs pro-thrombotiques comme le PAI-1 ou le facteur tissulaire, etinhiber la synthèse des anticoagulants naturels.

Aussi, la présence d'anticoagulants circulants lupiques a été rapportée [122], bien que leur potentiel pro-thrombotique reste à confirmer.

Au-delà de l'hypercoagulabilité, une agression endothéliale directe est identifiée. Celle-ci semble liée à deux facteurs: une atteinte virale spécifique, et une atteinte médiée

par le complément. En effet, l'équipe de Varga et al. a publié une série de trois nécropsies retrouvant des inclusions virales au sein des cellules endothéliales rénales, pulmonaires, hépatiques et cardiaques, associées à une endothélite [138]. Cette observation est à corréler à la présence du récepteur ACE-2 au niveau de l'endothélium [139] et que le SARS-CoV-2 infecte directement des organoïdes issus de vaisseaux humains [140]. La participation du complément est-elle même soulignée par une série de cinq patients présentant un SDRA avec des lésions cutanées pour lesquels une analyse histologique a été effectuée [141]. Cette étude retrouvait des dépôts de C5b-9, de C4d et MASP2 au sein de l'endothélium, avec une co-localisation en immunofluorescence avec la protéine S du virus. Une agression endothéliale médiée par le complexe d'attaque membranaire (issu de l'activation de la voie alterne et de la voie des lectines) est donc également suspectée.

Outre l'hypercoagulabilité et l'agression endothéliale, certains auteurs émettent l'hypothèse qu'il existe une stase veineuse induite par les hauts-niveaux de pression télé-expiratoire positive (positive end-expiratory pressure ou PEEP) appliqués chez les patients en SDRA.Ces haut-niveaux de PEEP, en augmentant la pression intra-thoracique, diminuent la perfusion intra-pulmonaire [142]. Cette réduction de la perfusion pulmonaire, en plus de la stratégie de réduction des apports hydrosodés au cours du SDRA, favoriseraient la stase intra-pulmonaire et donc les thromboses.

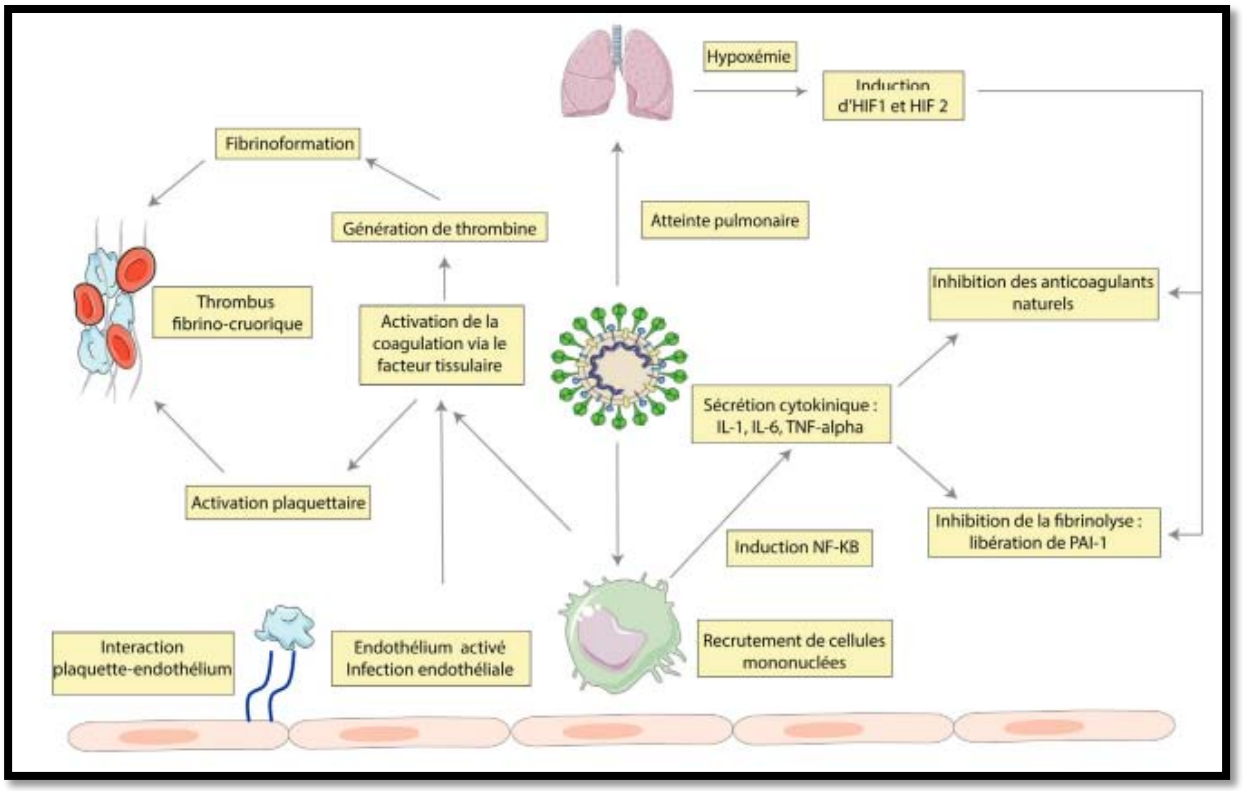


Figure 25. Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19 (10)

3.4 Atteintes d'organes

3.4.1 Rôle paradoxal de l'ACE2 :

L'ACE2 étant le principal récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, il a été suggéré qu'une forte expression d'ACE2 conduisait à une susceptibilité accrue à l'infection. Ceci pourrait expliquer que les patients diabétiques ou atteints de cancer, qui expriment plus fortement ACE2, soient à risque de formes graves(54).

Toutefois, la distribution anatomique d'ACE2 n'est pas strictement corrélée à la symptomatologie provoquée par l'infection par le SARS-CoV-2. Tandis qu'ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules, la COVID-19 provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires, et/ou cutanées(54). De plus, l'ARN du SARS-CoV2 était fortement détecté dans les poumons, et à moindre mesures dans le foie, le

rein ou le cœur dans une série autopsique de douze patients (55). Même si dans cette étude, l'absence de discrimination entre l'ARN génomique et sous-génomique ne permet pas de confirmer une réplication virale active dans ces organes, la différence entre la répartition d'ACE2 tissulaire et les atteintes organiques du SARS-CoV-2 fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante d'ACE2.

Paradoxalement, si l'expression tissulaire d'ACE2 permet la pénétration du virus dans la cellule, la forme soluble d'ACE2 pourrait être un facteur protecteur du COVID-19. L'activité d'ACE2 circulante est effectivement faible chez les patients en surpoids ou hypertendus alors qu'elle est plus forte chez les enfants et qu'elle est corrélée positivement à l'expression d'oestrogènes (56). Ceci explique, pour certains auteurs, la relative protection des enfants par rapport aux adultes et des femmes par rapport aux hommes dans la COVID-19 [154]. Cette hypothèse est en accord avec les travaux qui démontraient le rôle protecteur d'ACE2 dans les lésions pulmonaires.

3.4.2 Tropisme respiratoire et lésions pulmonaires

Le SARS-CoV-2,principalement transmis via les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable, pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un SDRA(11).

L'analyse histologique des poumons infectés montraient des inclusions virales, des infiltrats interstitiels à prédominance lymphocytaire, des lésions d'œdème pulmonaire évocatrices de SDRA ainsi que des thromboses s'apparentant le plus souvent à une microangiopathie thrombotique (57).

3.4.3 Tropisme et lésions du tube digestif

ACE2 est fortement exprimé dans le tube digestif, et le virus est détecté plus longuement dans les selles que sur les écouvillons naso-pharyngés. De plus, il a été démontré que le SARS-CoV-2 était capable d'infecté les entérocytes humains (58).

3.4.4 Invasion hépatocytaire et lésions hépatiques

Dans le cas du SARS-CoV-2, les données histologiques montraient des foies de grande taille, œdématiés et infiltrés par des cellules inflammatoires, mais aucune inclusion virale n'a été rapportée (59). De plus, la discordance entre les caractéristiques biologiques hépatiques (fréquentes cytolyses hépatiques, rares cholestases ou ictères) (60) et l'expression d'ACE2 (essentiellement dans les voies biliaires) évoque, pour certains auteurs, une cause multifactorielle des atteintes hépatiques plutôt qu'une invasion virale hépatocytaire (61).

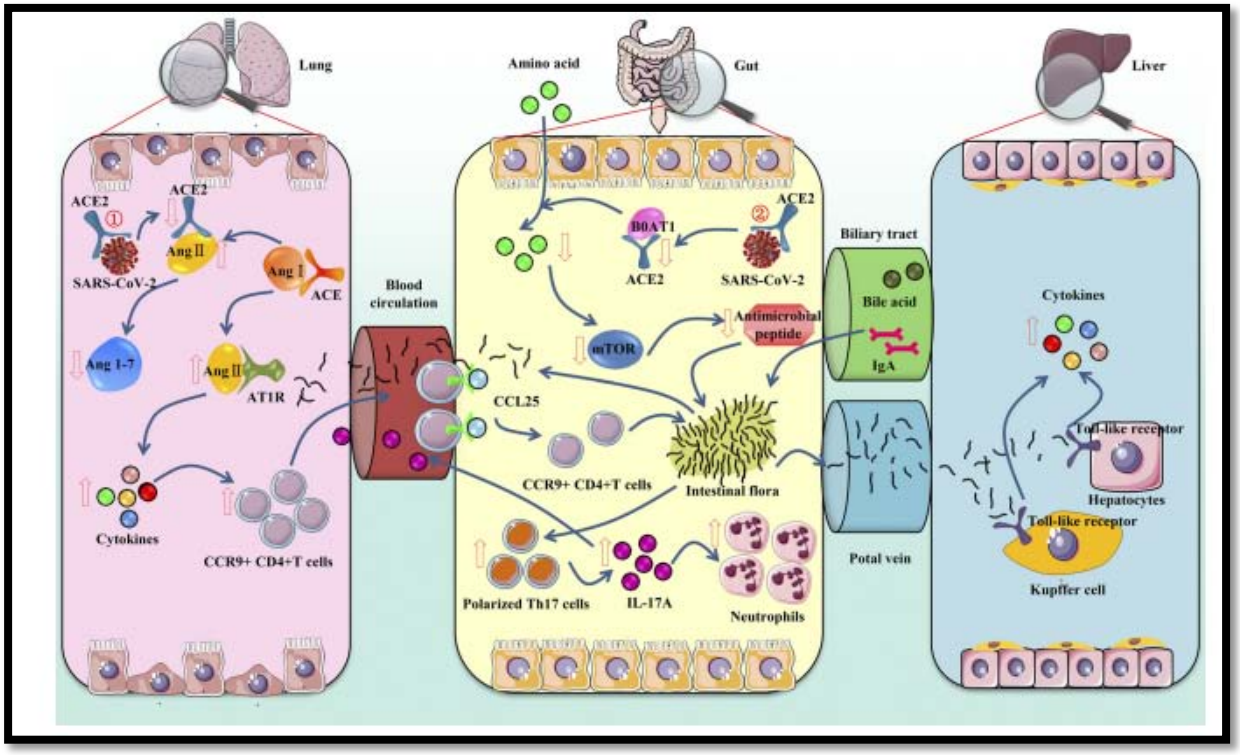


Figure 26.Mécanisme des symptômes gastro-intestinaux chez les patients atteints du COVID-19 (62)

3.4.5 Neuro-invasion et lésions neurologiques

L'ACE2 est faiblement exprimé dans le tissu cérébral, mais les particules virales de SARS-CoV-1 avaient été détectées dans l'encéphale de patients décédés du SRAS, et localisées particulièrement dans le tronc cérébral (63), l'hypothalamus et le cortex(64). Ceci suggère l'existence de récepteurs cellulaire autre qu'ACE2. Pour certains auteurs, le

récepteur nicotinique à l'acétylcholine pourrait être impliqué dans la neuro-invasion, expliquant la faible représentation des fumeurs dans les études cliniques, mais cette hypothèse reste à démontrée. En dehors de rares cas d'encéphalites documentées à SARS-CoV-2 par RT-PCR dans le LCR(65), il n'existe néanmoins à ce jour aucune preuve définitive d'un tropisme neurologique du SARS-CoV-2.

Pour autant, l'équipe de Li et al., propose que le tropisme neurologique éventuel du SARS-CoV-2 puisse être responsable de l'anosmie/agueusie, d'une atteinte neuromusculaire qui diminuerait l'efficacité de la toux, ainsi que d'une atteinte du centre respiratoire médullaire qui expliquerait l'absence de respiration spontanée observée chez plusieurs patients, et favoriserait les détresses respiratoires aiguës (65).

3.4.6 Tropisme rénal et néphropathie

ACE2 est exprimé dans tous les segments tubulaires et, dans une moindre mesure, par le glomérule(64). Une insuffisance rénale aiguë est fréquemment rapportée (5 à 20 % des patients infectés (66)) et constitue un facteur de risque indépendant de mortalité(67) . Une hématurie ou une protéinurie sont aussi fréquentes (36 à 44 % des patients)(68) .

Même s'il existe de nombreuses causes d'atteintes rénales dans le contexte septique, la présence du virus au sein des cellules tubulaires proximales et des podocytes a été démontrée par microscopie électronique. Le mécanismes d'entrée au sein du parenchyme rénal n'est toutefois pas totalement élucidé, puisque l'entrée du virus nécessite, outre la présence d'ACE-2, une protéase TMPRSS2, qui est uniquement faiblement détectable dans la portion S3 du tubule proximal chez la souris(69).

Les analyses histologiques montraient des lésions de nécrose tubulaire aiguë (s'associant rarement à un infiltrat inflammatoire interstitiel), des suffusions hémorragiques (à la manière des hantaviroses), quelques dépôts tubulaires d'hémosidérine et parfois la présence de bouchons de myoglobine dans les tubules (chez les patients atteints de rhabdomyolyse). Les lésions glomérulaires étaient principalement des lésions de

néphropathie préexistante. Il existait, cependant, des lésions de hyalinose segmentaire et focale avec des aspects de pseudo-croissants et des thrombi-intraglomérulaires (70).

3.4.7 Tropisme cardiaque et atteintes cardiologiques

ACE2 est exprimé par les cellules myocardiques et plusieurs cas de myocardites ont été rapportés comme cela avait été le cas lors de l'épidémie de MERS-CoV (71). Dans les études cliniques, l'insuffisance cardiaque concernait 7 à 20 % des patients COVID-19(25)et une l'atteinte myocardique, définie par une élévation de la troponinémie supérieure à 0,028 ng/mL, concernerait environ 17 % des patients hospitalisés (72).

En dépit de cette forte prévalence d'évènement cardiovasculaire, aucune donnée autopsique ne soutient à ce jour le rôle direct du virus, puisqu'aucune trace d'ARN n'a pu être isolée sur les biopsies cardiaques réalisées chez des patients en Chine [157] et aux USA (57).

3.4.8 Atteintes endothéliales

Les cellules endothéliales expriment ACE2 et une étude histologique portant sur trois patients retrouvait des lésions d'endothélite dans plusieurs organes (poumon, cœur, rein, foie, intestin grêle) avec la présence d'inclusions virales dans les cellules endothéliales (73). Ceci suggère que les atteintes d'organes observées dans la COVID-19 peuvent être liées à des lésions vasculaires.

3.4.9 Dérégulation glycémique

L'hyperglycémie était un facteur indépendant prédictif de morbi-mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-1, qu'ils aient un diabète préexistant ou non. Certains auteurs avaient émis l'hypothèse que le SARS-CoV-1 puisse provoquer un diabète aigu. Celle-ci était justifiée par la présence d'ACE2 dans les îlots pancréatiques et la démonstration de la présence du virus dans le pancréas en immunohistochimie et en hybridation in situ. Toutefois, il n'avait jamais été montré d'inclusion virale pancréatique en anatomopathologie (74).

En 2013, l'équipe de ChhabraK.H. et al a montré que l'ACE2 était un important régulateur de la glycémie en améliorant la tolérance au glucose et en favorisant la sécrétion d'insuline (75). La diminution de l'expression d'ACE2 induit par le SARS-CoV-2 pourrait donc, aussi, conduire à une dérégulation glycémique.

Toutefois, dans le cas de la COVID-19, ces hypothèses restent à démontrer et il existe de nombreux facteurs confondants qui participent au désordre glycémique (76). De plus, les autopsies réalisées chez les patients décédés du SARS et celles pratiquées chez deux patients décédés de la COVID-19 ne retrouvaient aucune anomalie pancréatique (77).

3.4.10 Tropismes divers

- Cutanée : les manifestations cutanées décrites dans la COVID19 sont inflammatoires (érythèmes, vésicules, urticaire) mais aussi vasculaires (macules violacées, livedo, purpura, engelures, angiome). Elles pourraient être secondaires à la réponse inflammatoire dérégulée comme à l'état d'hypercoagulabilité (78). La présence de virus dans lésions cutanées n'a toutefois pas été démontrée.
- Ophtalmologique : la présence de SARS-CoV-2 a été détecté dans des prélèvements de larmes. Les manifestations oculaires étaient essentiellement de type inflammatoires (conjonctivites, kératites) mais des atteintes oculaires vasculaires semblent possibles(79).

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

4. Diagnostic d'infection aigue a COVID-19

4.1 Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2

La définition de cas d'infection au SARS-CoV-2 est régulièrement actualisée par le Ministère de la Santé du Maroc, en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique à l'échelle nationale et internationale.

a. Cas suspect :

Toute personne présentant :

- Des signes d'infection respiratoire aigüe avec ou sans fièvre ; Ou
- Une perte de l'odorat ou du goût ou une odynophagie d'installation brutale ; Ou 3. Un parmi les signes suivants non expliqués par une autre étiologie évidente :
- Fièvre > 38°C ; Asthénie ; Myalgies ; Céphalées.
- Chez les sujets âgés : en plus des situations ci-dessus, COVID-19 doit être évoquée devant une des situations suivantes :
- Altération de l'état général.
- Chutes répétées.
- Apparition ou aggravation de troubles de conscience.
- Diarrhée.
- Décompensation d'une pathologie antérieure.

Chez lesenfants : en plus des situations 1, 2 et 3, COVID-19 doit être évoquée devant une des situations suivantes :

- Altération de l'état général.
- Diarrhée.
- Eruption cutanée non expliquée par une étiologie évidente.

b. Cas confirmé :

- 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 (TAR) .

- Tout cas suspect avec images à la TDM évocatrices de COVID-19.

c. Cas guéri :

Un cas guéri de COVID-19 comme « tout cas possible ou confirmé est déclaré guéri à l'issue de la période de traitement, avec amélioration du tableau clinique ; ET apyrexie pendant 3 jours consécutifs ; ET

- Deux tests de diagnostic moléculaire négatifs pour le SARS-CoV-2, réalisés sur deux spécimens différents et prélevés à J9 et à J10, ou à J14 et J15 s'il n'y a pas eu de négativation du test de J9 ou de J10 ;

- Ou bien séroconversion (absence d'Ig M et augmentation d'Ig G) constatée au 15ème jour de son hospitalisation ».

d. Cas de réinfection au SARS-CoV-2

- **Cas probable de réinfection :**

- Toute personne symptomatique ou non ;

- Chez qui l'infection au SARS-CoV-2 a été confirmée par examen moléculaire ou TAR

- Avec antécédent d'infection confirmée par le SARS-CoV-2, datant de 60 jours ou plus.

- **Cas confirmé de réinfection :**

Tout cas probable, chez qui le séquençage des souches de la 1ère et de la 2ème infection montre des différences significatives ;

Ou - Tout cas probable, chez qui le séquençage de la 2ème souche montre un variant qui n'était pas en circulation au moment où la première infection avait eu lieu.

e. Cas d'infection par un nouveau variant (NV) du SARS-CoV-2

- **Cas suspect d'infection par un nouveau variant :**

✓ Tout cas confirmé d'infection au SARS-CoV-2 dans une zone géographique qui connait une augmentation brutale de l'incidence ou de la létalité, ou bien caractérisée par un changement de la distribution des cas selon l'âge ;

✓ Tout cas confirmé d'infection au SARS-CoV-2 appartenant à un cluster inhabituel en terme du nombre de cas ou de gravité ou une chaîne évoluant depuis plusieurs générations de transmission ; - Tout cas de COVID-19 classé sévère ou critique, survenant chez une personne sans aucun facteur de risque ou complétement vaccinée ;

✓ Tout cas probable de réinfection ;

✓ Tout cas confirmé d'infection par le SARS-CoV-2 avec :

- Notion de voyage à l'étranger dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes ou, s'il s'agit d'un cas asymptomatique, dans les 14 jours précédant la date du diagnostic ; OU

✓ Notion de contact étroit, dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes ou la date du diagnostic, avec un cas confirmé de COVID-19 chez qui un nouveau variant a été suspecté ou confirmé par séquençage.

- **Cas probable d'infection par un NV :**

Tout cas d'infection par le SARS-CoV-2 dont la RT-PCR de criblage a révélé des mutations signatures du NV.

- **Cas confirmé d'infection par un NV**

✓ Tout cas suspect ou probable dont le séquençage a confirmé un NV.

✓ Tout cas probable avec un lien épidémiologique bien identifié avec un cas confirmé du NV.

4.2 Phases d'évolution

La maladie COVID-19 semble évoluer en trois phases. La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après la contagion et qui concernerait 70 % des patients infectés. Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible avec une évolution vers un SDRA dans un délai médian de 8 jours après le début de la maladie

A. Phase d'incubation :

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

B. Phase symptomatique :

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

C. Phase de complication

Comme pour plusieurs maladies infectieuses, certains patients sont parfois plus exposés au risque de développer des complications sévères à la suite d'infection au SARS-CoV-2, en raison de leur âge et de leur état de santé, notamment les patients plus âgés

ayant des comorbidités, dont les fonctions immunitaires sont plus faibles [134, 135]. Il est également admis que certaines personnes atteintes de COVID-19 semble déclencher une réponse immunitaire inadaptée qui pourrait développer une forme sévère de la maladie [102].

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

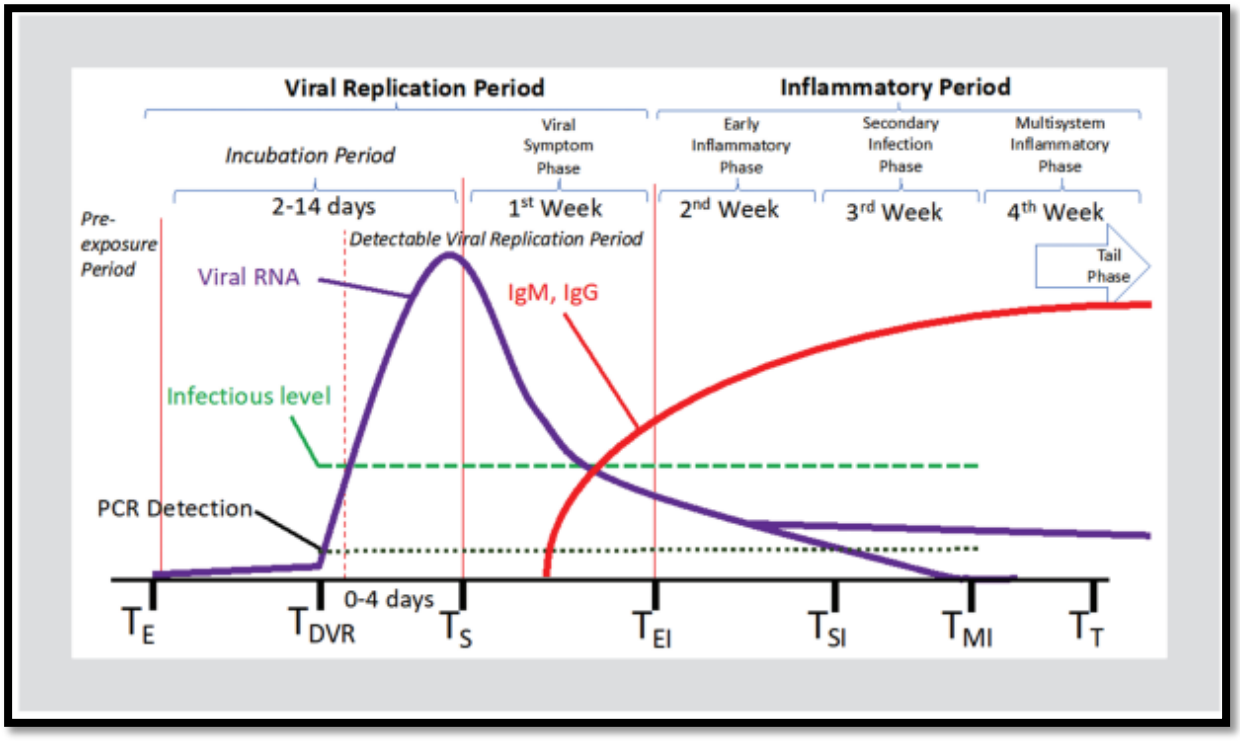


Figure 27.Les phases d'évolution du SARS-Cov2 (80)

4.3 Tableau clinique

La présentation classique de la maladie COVID-19 est celle d'une virose respiratoire, allant d'une atteinte respiratoire haute bénigne à une pneumonie sévère. Les principales plaintes étaient la fièvre (83 %), la toux (82 %) et la dyspnée (31 %)(81). L'absence de fièvre au départ n'exclut cependant pas le diagnostic.

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

La maladie COVID-19 touche essentiellement les adultes. Chez le sujet âgé et le patient immunodéprimé, en particulier, la symptomatologie peut être atypique. Elle peut associer délire, diarrhée et altération de l'état général même en l'absence de fièvre(82). La femme enceinte peut présenter les mêmes symptômes que ceux de la population générale, mais il y a un sur-risque de formes graves. En revanche, les enfants apparaissent moins fréquemment et moins sévèrement touchés par la maladie. Ils présentent des symptômes mineurs qui peuvent ne pas conduire à évoquer le diagnostic. Un petit nombre d'entre eux développent cependant des formes graves qui, exceptionnellement, entraînent un décès (83).

Selon l'étude du centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, la majorité des personnes infectées par le SARS-CoV-2 (80 %) présentent des formes cliniques légères. Toutefois, la COVID-19 n'est sévère que dans 15 % des cas, imposant un apport en oxygène, et 5 % présentent un état critique associé à des complications, telles qu'une insuffisance respiratoire, un SDRA, un état septique et un choc septique, une thromboembolie et/ou une défaillance multiviscérale, notamment une insuffisance rénale et cardiaque aiguë(84).

- **Manifestations respiratoires :**

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

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

- **Manifestations digestives :**

Les symptômes gastro-intestinaux décrits comme rares dans les études chinoises, semblent de plus en plus fréquents. Ils peuvent être présents de manière isolé, notamment chez le sujet âgé ou le jeune enfant, ou associés à d'autres manifestations. Dans une étude multicentrique, 50,5 % des patients (103 cas) présentaient des signes digestifs dont 6 % sans aucun symptôme respiratoire. L'anorexie représentait 78,6 % (81 cas), les diarrhées 34 % (35 cas), les vomissements 3,9 % (4 cas) et les douleurs abdominales 1,9 % (2 cas)(85). Dans une autre analyse, parmi les 393 premiers patients admis dans deux hôpitaux de New York, la diarrhée (93 cas), les nausées et vomissements (75 cas) étaient plus fréquents que dans les séries chinoises **(86).**

- **Manifestations cardiovasculaires :**

L'atteinte cardiovasculaire par le SARS-CoV-2 peut se manifester par un syndrome cardiovasculaire aigu décrit non seulement avec des syndromes thoraciques typiques, mais

aussi avec des manifestations cardiovasculaires diverses. Le trouble du rythme le plus fréquemment retrouvé est la fibrillation atriale, qui est aussi l'arythmie la plus courante chez le sujet âgé. Des cas de fibrillation ventriculaire et/ou de tachycardie ventriculaire ont également été rapportés, avec risque d'arrêt cardiaque, chez 4,8 % des patients (87).

L'atteinte myocardique au cours du COVID-19 peut aussi se manifester par un syndrome coronarien aigue(25), une myocardite avec défaillance circulatoire(88).

L'atteinte cardiaque et l'insuffisance cardiaque aigue sont des complications fréquemment retrouvées. De même, l'insuffisance cardiaque était observée chez 23 % en rapport surtout avec une décompensation d'une dysfonction ventriculaire gauche préexistante(89).

L'infection à SARS-CoV-2 est associée à un risque thromboembolique élevé. L'embolie pulmonaire peut être à l'origine d'une mort subite (90). De plus, la prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire était de 12 %, et une dysfonction ventriculaire droite était retrouvée chez 14,5 % des patients hospitalisés hors réanimation (91).

- **Manifestations neurologiques :**

Parmi lesquelles on retrouvait une confusion (14,8 %), une atteinte neuromusculaire (19,3 %) et des accidents vasculaires cérébraux (5,7 %) (92). D'un autre coté, 39 (31 %) des 125 patients se sont présentés avec une altération de la vigilance, dont 9 (23 %) avec une encéphalopathie non spécifique et 7 (18 %) avec une encéphalite(93).

Un des signes les plus courants d'une atteinte neurologique périphérique est la survenue de dysfonctions olfactives (anosmie) et gustatives (agueusie), réversibles en quelques jours à quelques semaines(94).

Le premier cas du syndrome de Guillain-Barré lié à COVID-19 a été décrit le 1er avril 2020, le syndrome a débuté par un tableau clinique fait de tétraplégie ascendante aréflexique, sans fièvre, ni toux, ni douleurs thoraciques ou diarrhée. Le délai d'apparition entre les premiers symptômes de l'infection virale et ceux du Guillain-Barré était de 5 à 10

jours(95). Par ailleurs, il a été décrit le syndrome de Miller-Fisher, des atteintes diverses de nerfs crâniens (outre le nerf olfactif) et du nerf fibulaire (96).

- **Manifestations ophtalmologiques :**

Les lésions oculaires dues à la COVID-19 rapportées dans la littérature sont rares. Dans une série, 31,6 % des patients avaient des atteintes oculaires liées à la COVID-19, parmi lesquelles les plus fréquentes sont l'hyperhémie conjonctivale et l'épiphora (97). Une autre étude a rapporté l'existence d'atteintes rétiniennes bénignes et asymptomatiques(98).

- **Manifestations rénales :**

L'atteinte rénale est fréquemment rapportée dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2. Ainsi, une étude rétrospective chinoise rapporte la présence d'arguments en faveur d'une atteinte rénale lors de l'admission chez 75,4 % des patients souffrants de COVID-19, sur base d'une protéinurie (65,8 %), d'une hématurie (41,7 %) et/ou d'une insuffisance rénale aiguë (10,5 %)(99).

- **Manifestations dermatologiques :**

Lésions vésiculeuses, de type perniose, de nature vasculaire ou autres lésions non spécifiques. De plus, un prurit a été rapporté (100).

4.4 DIAGNOSTIC

A. Diagnostic radiologique de l'infection par le COVID-19

Les signes à la radiographie de thorax sont peu spécifiques : dans l'étude de Guan et al les patients présentaient des images en verre dépoli dans 56,4 % des cas, des condensations alvéolaires unilatérales dans 41,9 % des cas et bilatérales dans 51,8 % des cas, avec anomalies interstitielles dans 14,7 % [88].

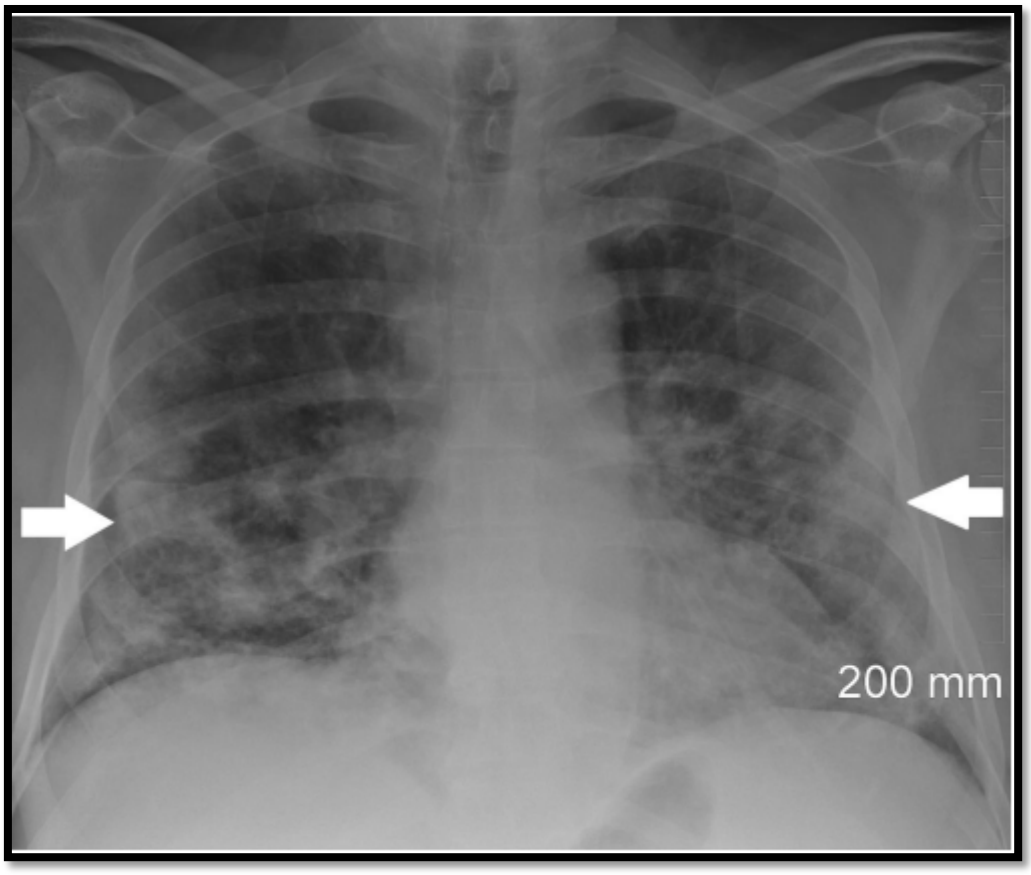


Figure 28.Radiographie thoracique montrant des opacités périphériques (flèches) bilatérales prédominant dans les lobes inférieurs(101).

Le tableau radiologique est celui d'une pneumopathie souvent bilatérale (95,2 %) avec anomalies à distribution postérieure et sous-pleurale, associant images en verre dépoli, foyers de condensation alvéolaire, opacités linéaires, mais également épaississement des parois bronchiques et plus rarement pleurésie et épanchement péricardique [89,90]

La chronologie des signes radiologiques, montre une prédominance d'images en verre dépoli au stade initial évoluant vers une association de verre dépoli, d'opacité réticulaires et de foyers de condensation [91].

Sachant le caractère non spécifique des signes radiologiques, il est utile de rappeler que le scanner ne doit être utilisé qu'en cas de probabilité pré-test élevée (présence de

manifestations cliniques évocatrices, chez des patients hospitalisés présentant des formes sévères).

Enfin, l'échographie pleurale et pulmonaire semble être une bonne alternative au scanner mais sa place dans la stratégie diagnostique reste à confirmer.

Poumon d'un patient de sexe masculin de 51 ans, ayant des antécédents d'hépatite C et des symptômes à type de toux sèche et d'essoufflement pendant trois semaines. Aucun voyage récent ou contact connu avec des personnes infectées(102). Le patient a été testé positif pour l'ARN du SRAS-CoV-2(103).

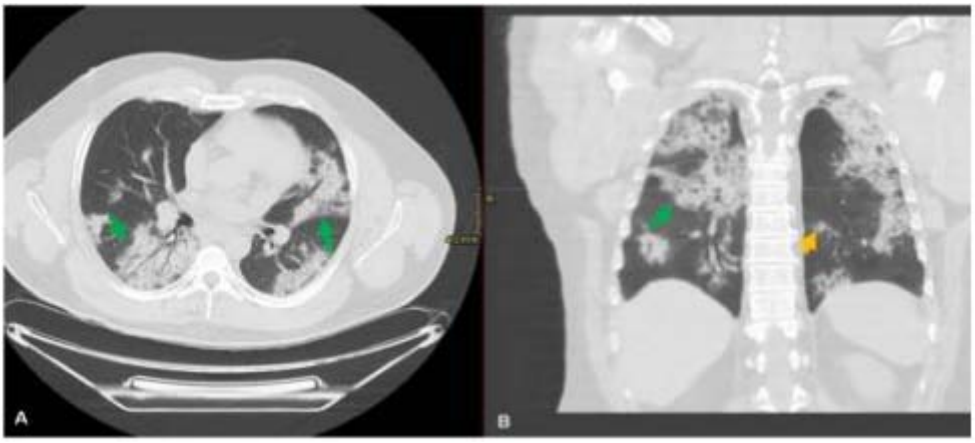


Figure 29.Tomodensitométrie axiale (A) et coronale (TDM) (B) du thorax sans contraste, révélant des opacités bilatérales péri-bronchiques et sous-pleurales (Flèche verte) et des opacités nodulaires péri-bronchique (Flèche jaune). (103)

B. Diagnostic Biologique d'infection a COVID-19 :

- **Phase pré analytique :**

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

La manipulation des prélèvements pour l'analyse moléculaire par RT-PCR en temps réel doit se faire dans un laboratoire de sécurité biologique de niveau 2. L'échantillon le plus adapté dépend du tableau clinique et du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes. En outre, les échantillons respiratoires restent le type d'échantillon le plus sensible pour les tests à visée diagnostique. Il a été démontré aussi que les écouvillons nasopharyngés donnent un résultat plus fiable que les écouvillons oropharyngés(104)(21).

Les échantillons doivent être correctement étiquetés et accompagnés d'un formulaire de demande de diagnostic. Ils doivent parvenir au laboratoire dès que possible après leur prélèvement. Une manipulation correcte des échantillons au cours du transport et au laboratoire est essentielle. Les échantillons qui peuvent parvenir rapidement au laboratoire peuvent être conservés et expédiés entre 2 et 8 °C. Si le délai d'acheminement vers le laboratoire recevant des échantillons des voies respiratoires supérieures est susceptible d'être strictement supérieur à 12 jours, il est recommandé de les congeler à -70 °C ou dans la glace carbonique. Il est important d'éviter de congeler et décongeler plusieurs fois les échantillons (104).

- **Phase analytique**

  a) ***Tests moléculaires***

Le SARS-CoV-2 peut être détectable dans les voies respiratoires supérieures 1 à 3 jours avant l'apparition des symptômes. Sa concentration dans ces voies respiratoires diminue progressivement après l'apparition des symptômes. La présence du génome viral dans les voies respiratoires inférieures augmente au cours de la deuxième semaine de la maladie(105). Par conséquent, les échantillons respiratoires restent le type d'échantillon le plus sensible pour les tests à visée diagnostique.

La RT-PCR en temps réel sur prélèvement nasopharyngé est la technique de référence pour le diagnostic de la COVID-19. Elle permet de déterminer si le patient est infecté par le SARS-CoV-2, dès lors qu'elle est réalisée dans 2 ou 3 jours précédant ou 7 jours suivant l'apparition des signes cliniques. La rRT-PCR sur prélèvements d'écouvillons nasopharyngés

présente une spécificité excellente (100 %) et une sensibilité satisfaisante (80- 90 %). Cependant, elle peut présenter des limites pour plusieurs raisons : qualité des réactifs, faux négatifs, coût élevé et nécessité d'un personnel qualifié(106). Par ailleurs, l'apparition de virus variants nécessite le développement de nouveaux kits de RT-PCR de criblage et de PCR multiplex pour détecter la présence de ceux-ci (106).

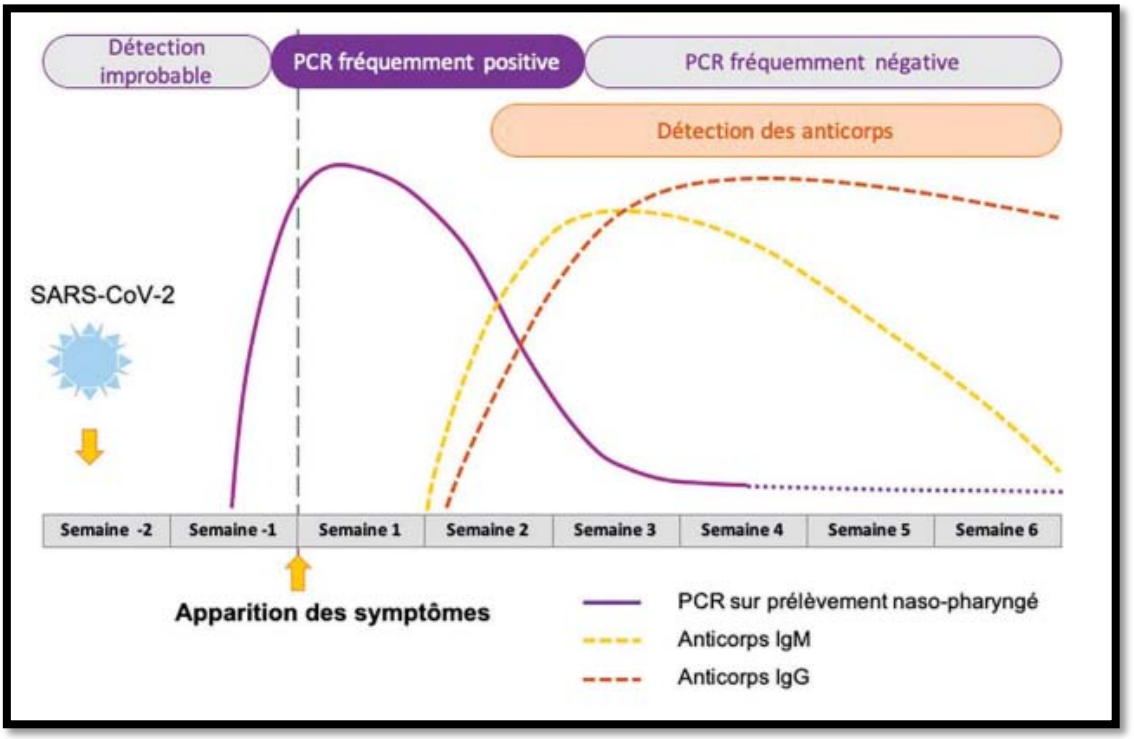


Figure 30.Cinétique des marqueurs moléculaires et sérologiques en fonction du stade de l'infection (21).

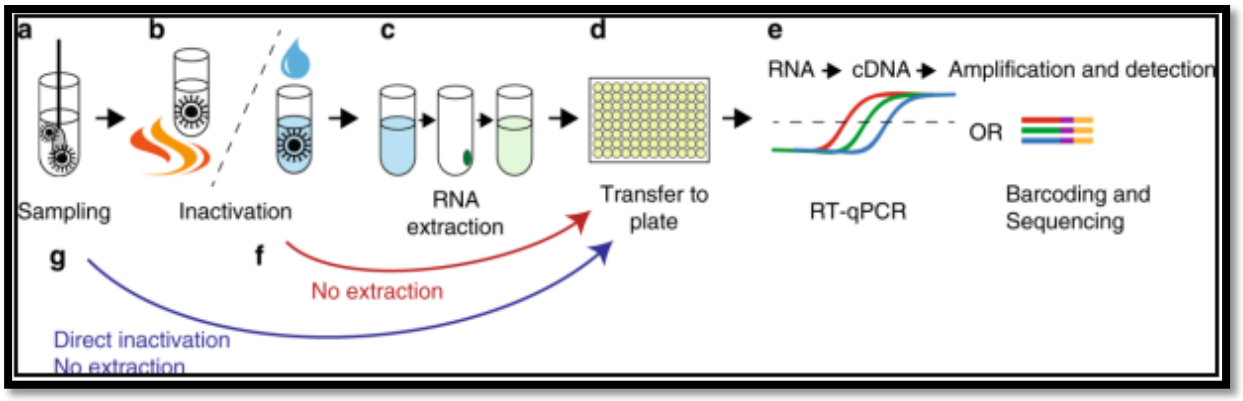


Figure 31.Vue d'ensemble schématique de la procédure de test SARS-CoV-2 RT-PCR (107).

b) Tests antigéniques :

Les tests antigéniques peuvent être utilisés pour diagnostiquer la COVID-19 quand les RT-PCR ne sont pas disponibles ou que l'utilité clinique du dépistage serait compromise par des délais trop longs pour recevoir des résultats. La plupart d'entre eux sont des tests immunologiques à flux latéral. Les tests antigéniques détectent les protéines virales (antigènes) du SARS-CoV-2 produites par la réplication du virus dans les sécrétions respiratoires. Cependant, ces tests pourraient donner des résultats faussement positifs en reconnaissant les antigènes d'autres coronavirus humains. Les tests antigéniques se réalisent sur un échantillon prélevé par écouvillonnage nasal. Ils ont l'avantage d'être rapides (10 à 30 minutes), facile d'utilisation et d'interprétation. Ils doivent présenter des sensibilités et spécificités minimales de 80 % et 97 % respectivement. En cas de faux négatif, le résultat devra toujours être confirmé par une RT-PCR, vu le taux relativement bas de la sensibilité(108).

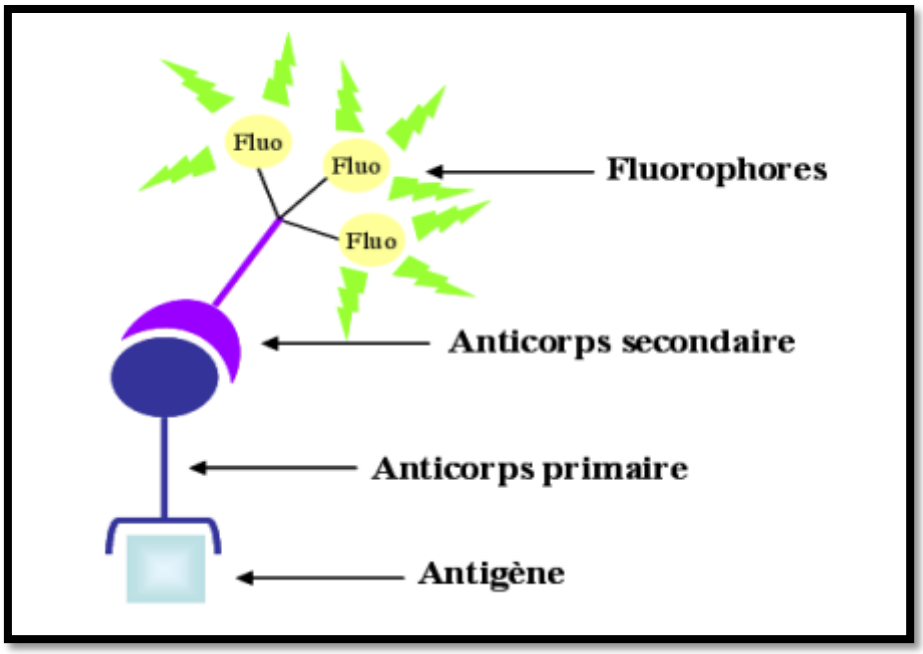


Figure 32.Schéma du principe de l'immunofluorescence indirecte (IFI) (108).

Ces tests sont recommandés chez les cas symptomatiques dans les 5 à 7 jours suivant l'apparition des symptômes. Par ailleurs, ils ne sont pas recommandés chez les cas asymptomatiques sauf chez les cas contacts d'un cas confirmé (108). Compte tenu de leur réalisation rapide, les tests unitaires antigéniques devraient être utilisés sous forme de Test Diagnostic Rapide (TDR) en laboratoires de biologie médicale (LBM) ou sous forme de Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD) par d'autres opérateurs.

c) . Tests sérologiques :

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps spécifiques produits par l'organisme et dirigés contre le SARS-CoV-2. Les Ig totales, ainsi que les IgG seules ou associées aux IgM peuvent être détectées selon les tests utilisés. Les isotypes IgM et IgG sont détectés (figure 24) dans 7 et 10 jours après l'apparition des premiers symptômes respectivement(108). Une seconde étude a montré que les IgM apparaissent à partir du 5éme jour et les IgG à partir du 14éme jour suivant le début des symptômes (108).

Les tests sérologiques peuvent être utilisés à partir d'une semaine après l'apparition des symptômes et de façon optimale chez tous les patients au 14ème jour, mais ils peuvent

présenter une réaction croisée avec d'autres coronavirus humains et donner alors des résultats faussement positifs(108). Néanmoins, ces tests restent intéressants notamment en cas de négativité de la RT-PCR malgré une forte suspicion de COVID-19 ou pour faire des études épidémiologiques. Ils doivent présenter une sensibilité clinique minimale de 90 à 95 % selon l'usage et une valeur seuil minimale de spécificité clinique de 98 % [148]. On distingue deux grandes catégories de tests sérologiques : les tests automatisables (de type ELISA) et les tests unitaires

Le test ELISA est une technique immuno-enzymatique qui se réalise au sein d'un LBM sur sérum et dont le résultat est rendu en quelques heures. Il permet un dosage qualitatif ou semi-quantitatif des anticorps du patient présents dans le sang. Les Ig totales, ainsi que les IgG associées aux IgM peuvent être détectées.

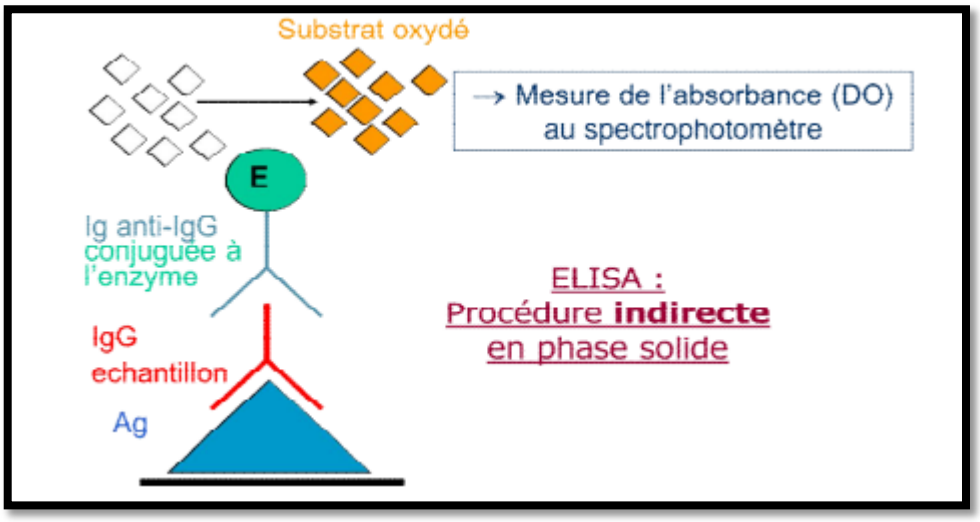


Figure 33.Schéma de la technique immuno-enzymatique ELISA.

Les tests unitaires sont souvent des tests immuno-chromatographiques. Ils se réalisent sur prélèvement sanguin par ponction capillaire et dont le résultat est rendu directement, en quelques minutes. Ils permettent la détection des anticorps produits par le corps humain en réponse à une infection par le SARS-CoV-2. Il existe différent types de tests unitaires . Le TDR est un test effectué en LBM et indiqué dans les mêmes situations que

le test automatisable ELISA. Par contre, le TROD est réalisable dans davantage de lieux et par tout professionnel de santé. Toutefois, Il est nécessaire après un TROD positif de confirmer le résultat par un test sérologique en LBM. Enfin, l'autotest est utilisé directement par le patient. Il n'est pas recommandé à ce jour dans la prise en charge de la COVID-19.

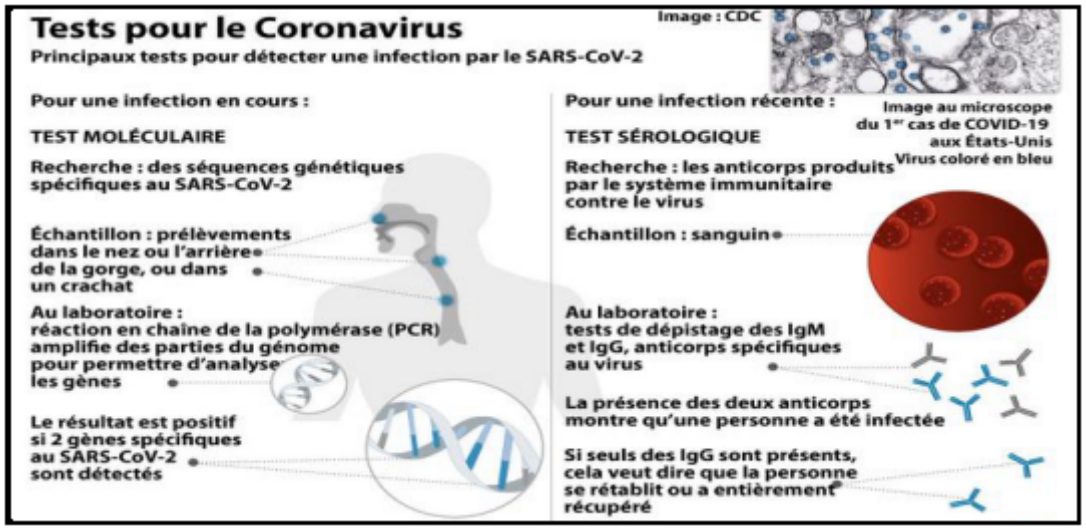


Figure 34.Principaux tests pour détecter une infection par le SARS-CoV-2 (109).

C. Diagnostic biologique non spécifique :

De nombreuses modifications biologiques accompagnent l'infection par le SARS-CoV-2 :

- **Bilan hématologique :**

- A la numération Formule sanguine : on retrouve Une Elévation des polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 semble préservé).
- L'anémie et la thrombopénie semblent rares. (44).
- Au bilan de la coagulation sont observés une diminution du TP (jusqu'à 94 % des patients) et une augmentation des D-dimères (23,3-46,4 %), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité.

Bilan biochimique :

- Elévation de la CRP (60,7-85,6 %), jusqu'à 150 mg/L, hypo albuminémie (médianes 32-32,3 g/L), hyperferritinémie (78,5-80 %)(44).
- Elévation des ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas (21,7-31 %) et hyper bilirubinémie (5,1-10,5 %) (44).
- Elévation des LDH pour environ 40 % des patients (13-98 % selon le seuil choisi dans les études)
- Elévation de la troponine chez 17 % des patients avec 23 % d'insuffisance cardiaque aiguë (44).
- Alcalose respiratoire.

5. Prise en charge :

5.1 Evaluation de sévérité :

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

- **Asymptomatique :** Aucune manifestation clinique.
- **Bénin :** Symptômes évocateurs de COVID-19 sans signes de pneumonie et sans facteurs de risque.
- **Modéré :** Pneumonie, sans signes de gravité ; ou Cas bénin avec un ou plusieurs facteurs de risque.
- **Sévère :** Signes de gravité nécessitant une hospitalisation en soins intensifs sans assistance respiratoire.

- **Critique :** Nécessité d'une assistance respiratoire (Invasive ou non invasive).

✓ *Principes de base pour le traitement :*

Le traitement doit être prescrit conformément au protocole recommandé et doit être démarré le plus rapidement possible, avant réception du résultat de confirmation. La durée d'isolement des cas, qu'ils soient symptomatiques ou non, est de 07 jours ; Une durée plus courte peut être préconisée par certains secteurs d'activités, dont le maintien est vital même en périodes de vagues, en entreprenant des dispositions supplémentaires pour réduire un risque éventuel de propagation du virus, telles que le port de masques FFP2. En cas de non amélioration ou d'aggravation, le patient doit être hospitalisé pour bilan et prise en charge thérapeutique adéquate.

5.2 Isolement du patient :

Les cas suspects ou confirmés de COVID-19 bénins à modérés doivent être isolés en milieu hospitalier ou à domicile dans des conditions d'isolement et de protection efficaces. Le choix du lieu d'isolement doit être pris au cas par cas, et il dépendra de la présentation clinique, des facteurs de risque de maladie sévère et des conditions de vie à domicile, notamment la présence de personnes vulnérables vivant sous le même toit. L'isolement sera maintenu jusqu'à atteindre 14 jours depuis le début de la prise en charge. Par ailleurs, les cas suspects ou confirmés de COVID-19 sévères à critiques doivent être isolés dans une structure hospitalière(110).

5.3 Modalités de prise en charge

5.3.1 En ambulatoire :

Sont pris en charge à domicile les cas asymptomatiques ou symptomatiques bénins, avec ou sans aucun facteur de risque.

Un suivi régulier de l'état de santé doit être assuré par le centre de santé de desserte, afin de détecter précocement tout signe d'aggravation ou effet indésirable du traitement. Seront orientés systématiquement à l'hôpital, en plus des cas admis d'emblée sévères ou

critiques, les cas montrant une aggravation de leur état clinique ou sans aucune amélioration clinique.

5.3.2 En milieu hospitalier :

Sont pris en charge en milieu hospitalier :

- Formes modérées avec un ou plusieurs facteurs de risque ;
- Formes sévères ou critiques

5.4 Traitement de base (Protocole national) :

Le traitement chez l'adulte comporte :

a) Sulfate d'hydroxychloroquine : 200 mg 2 fois/j, pendant 7 jours
+ Azithromycine : 500 mg à J1, puis 250 mg/jour de J2 à J7 ;
+ Sulfate de Zinc : 45 mg : 1 comprimé/jour pendant 7 jours ;

Ou Molnupiravir pour les patients de plus de 18 ans avec au moins un facteur de risque et ayant des symptômes depuis moins de 5 jours: quatre gélules de 200 mg par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

b) Vitamines C 1000mg : 1comprimé le matin et 1 comprimé l'après-midi, pendant 7 jours.

c) Vitamine D : une dose de charge de vitamine D dès le diagnostic de COVID-19, par exemple 100 000 UI de vitamine D3 per os (200000 UI chez les patients obèses et/ou ayant d'autres facteurs de risques de gravité de COVID-19) ;

d) Antibiothérapie (en plus de l'azithromycine) seulement en cas signes de surinfections bronchiques (crachats purulents ; Procalcitonine (PCT)> 2 ou > 1 avec polynucléose neutrophile)

e) Anticoagulants à dose préventive, si alitement

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

5.5 Oxygénothérapie

- **A domicile**

a) Indications

Patients hospitalisés pour COVID-19, sortant sous oxygénothérapie :

- Patient autonome ;
- Patients en cours de sevrage de l'oxygénothérapie et requérant moins de 4 L/min (lunettes nasales ou masque) pour maintenir une SpO2 > 92 % au repos.
- Patients atteints de COVID 19 non hospitalisés ayant des besoins en oxygène < 4 L /min.
- Absence de critères d'exclusion.

b) Critères d'exclusion pour l'oxygénothérapie à domicile (hospitalisation obligatoire)

- Toute indication d'hospitalisation ;
- Absence d'un tiers 24 heures sur 24, et 7 jours sur 7 ;
- Dépendance à un respirateur en raison de COVID-19 ;
- Dépendance à de l'oxygénothérapie à haut débit
- Pathologies chroniques : Diabète déséquilibré, malade dialysé, cirrhose décompensée, cancer sous chimiothérapie, greffe d'organe solide, immunodépression congénitale ou acquise, pathologie respiratoire chronique décompensée..
- Obésité morbide (IMC ≥ 40 kg/m2) ;
- Suspicion de MTE (arguments cliniques et D-dimères positifs) ;
- Grossesse confirmée quel que soit le terme.

c) Conditions nécessaires :

- Médecin correspondant et médecin ou infirmier pour le suivi à domicile ;
- Équipements : - Source d'oxygène : concentrateur (extracteurs) ou bouteilles d'O2.

- Consommables : lunettes ou masque; tubulure d'administration de l'O2 ; Les humidificateurs doivent être nettoyés tous les jours.
- Saturomètre (oxymètre de pouls) ;
- Tensiomètre électronique.

d) Surveillance de l'efficacité :

- ***Critères d'efficacité :***

Obtention d'une saturation d'oxygène entre 92 % et 96 % chez un malade sans pathologie sous-jacente ; et entre 88 % et 92 % chez un malade qui a une insuffisance respiratoire chronique.

- ***Modalités de la surveillance :***

Mesure le premier jour (par un médecin ou un infirmier) : 2 à 3 fois par jour : fréquence respiratoire, fréquence COVID-19 et infection au SARS-CoV-2 Manuel de procédures de veille et de riposte Janvier 2022 15/40 4 L/min 9 L/min >12 L/min cardiaque, température, pression artérielle systolique et diastolique, et SpO2 ;

Auto mesure (ou mesure par un proche) obligatoire toutes les 2 heures les premières 24 heures puis toutes les 4 heures

e) Sevrage d'oxygène :

- Doit être progressif : diminuer le débit d'oxygène toutes les 2 à 4 heures en surveillant l'état clinique avec maintien de la saturation d'oxygène du malade supérieure à 92 % ;
- Arrivé à un débit de moins de 2 litres ; il faut le maintenir 6 heures puis arrêter l'oxygénothérapie après avoir vérifié que la saturation est maintenue à plus de 92 % ;
- Le malade doit être informé qu'une désaturation modérée après un effort n'est pas une indication à la reprise de l'oxygénothérapie.

➢ **En milieu hospitalier**

L'oxygénothérapie doit être administrée 24h/24h, tant que le patient n'est pas encore sevré.

Indications :

Un taux de saturation en oxygène en dessous de 94 %, ou en dessous de 90% si BPCO.

La mise en décubitus ventral doit être envisagée dans toutes les situations. Les objectifs de l'oxygénothérapie pour les patients COVID-19 sont des saturations en oxygène égales à :

- 96 % pour les sujets sans comorbidités respiratoires ;
- 92 % pour les broncho-pneumopathies connues (BPCO).

Le réanimateur doit être alerté devant toute désaturation ≤ 92 % (88 % si BPCO connue) associée à une polypnée ≥ 30/min sous un débit d'oxygène ≥ 12 l/min au masque à haute concentration et/ou une PaO2 ≤ 60 mm Hg sur les données d'une gazométrie artérielle.

5.6 Corticothérapie :

La corticothérapie ne doit être démarrée que chez les patients hypoxémiques et en aucun cas à la phase virale de la maladie.

a) Indications :

- Syndrome inflammatoire biologique marqué (CRP...), Avec
- Une aggravation respiratoire (Oxygéno-dépendance ≥ 3 l/min ; Oxygéno-requérance définie par une SpaO2 ≤ 94 % en air ambiant 90 % chez l'insuffisant respiratoire).

- Exclusion des autres diagnostics d'aggravation (embolie pulmonaire, surinfection bactérienne, décompensation cardiaque ...).

b) Schémas thérapeutiques

- Dexaméthasone, à la posologie de 6 mg/j à dose fixe en VO ou IV
- Méthylprédnisolone à la dose de 40 mg x 2/j ou
- Prédnisone à la dose de 40 mg/j VO ou
- Hydrocortisone en dernière intention à la dose de 150 mg/j

c) Durée de la corticothérapie :

- 5 à 10 jours

NB : il est inutile de refaire des cures systématiques de corticothérapie, en cas de persistance de certains marqueurs biologiques de l'inflammation.

5.7 Anticoagulants :

➢ **Prévention de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) :**

En hospitalisation

- Systématique pour tous les patients hospitalisés avec infection COVID-19, et sous réserve des contre-indications usuelles

a) **Risque modéré :**

-IMC<30kg/m2 → Thromboprophylaxie Lovenox® 4000 UI/j SC

b) **Risque élévé :**

- IMC>30kg/m2, Ou autre FDR de MTEV , Cancer actif , D dimères > 3000 , Fibrinogène > 6-8g/L , ATCD MTEV

  → Thromboprophylaxie Lovenox® 4000 UI X 2/j SC (Poids> 120 Kg Lovenox® 6000 UI X2/j SC)
- Chez les patients hypoxémiques, HBPM en dose curative soit 100 UI/kg/12h de poids réel pour l'Énoxaparine sans dépasser 10.000 UI par dose.

- La sortie d'hospitalisation HBPM dose prophylactique ou Rivaroxaban 15 mg/j PO (possible à domicile) pour 30 jours, si faible risque hémorragique et au moins 1 des critères suivants :
    - ❖ Age >75 ans ;
    - ❖ Mobilité fortement diminuée.
    - ❖ Antécédent de MTEV, thrombophilie.
    - ❖ Cancer actif.
    - ❖ Antécédent d'insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique.
    - ❖ Séjour en réanimation.
    - ❖ D-dimères >1000 durant l'hospitalisation.
    - ❖ IMC >30kg/m2.

➢ **Diagnostic de la MTEV**

Suspecter une EP si :

- ❖ Discordance PaO2 et atteinte parenchymateuse au scanner thoracique
- ❖ Score de probabilité d'EP élevé
- ❖ Augmentation rapide et significative des D-Dimères durant l'hospitalisation
- ❖ Dégradation hémodynamique ou respiratoire brutale sans autre facteur explicatif
- ❖ Tachycardie inexpliquée
- ❖ IVD aiguë sans autre facteur explicatif
- ❖ Signes ECG évocateurs
- ❖ Signes de TVP.

- **Traitement de la MTEV**

- HBPM (ou HNF si contre-indication) durant l'hospitalisation, AOD à la sortie (sauf contre-indication) - Durée d'au moins 3 mois.

5.8 Antibiothérapie (Non systématique) :

a) Indications :

Arguments forts pour une surinfection bactérienne :

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

b) Schémas thérapeutiques probabilistes :

- Pneumonie non grave : Amoxicilline + Ac Clavulanique 1gx3/j PO ;
- Pneumonie grave ou avec facteur de risque de gravité : Céfotaxime 1g x3/j IV ou céftriaxone 2g/j IV + macrolide 500mg/j ou fluoroquinolone antipneumococcique ;
- Si allergie aux Bêtalactamines: fluoroquinolone antipneumococcique ;
- La durée de traitement est de 7 à 10 jours.

5.9 Cas particulier du diabétique :

Chez le diabétique hospitalisé, la Metformine est à arrêter (risque augmentée d'acidose lactique en cas d'hypoxie).

- Si glycémie > 1.8 g/l : débuter une insulinothérapie (Préférer Analogues lents et rapides).
- Diabète méconnu : Si glycémie > 1.8 g/l, débuter une insulinothérapie (à réévaluer à la sortie)(111)

II. Syndrome Post-Covid19

1. Définitions et classifications :

A. Définitions du syndrome post-COVID :

Actuellement, il n'existe pas de définition universellement acceptée du syndrome post-COVID. Syndrome post-Covid19 est un terme général utilisé pour les personnes qui se sont remises de COVID-19 mais qui présentent toujours des symptômes beaucoup plus longtemps que prévu(112).

Le syndrome post-COVID a été défini pour la première fois par Greenhalgh et al. en tant que maladie associée au COVID-19 se prolongeant pendant plus de trois semaines après le début des symptômes, et COVID-19 chronique en tant que symptômes persistants se prolongeant au-delà de12 semaines après le début des symptômes(113)(114)

Récemment, Amenta et al (115) proposé aux définitions présentées par Greenhalgh et al que pour les patients qui restent hospitalisés trois semaines après l'apparition des symptômes, la période post-aiguë commence lorsque le patient sort des soins aigus hospitalisés(115).

Symptômes persistants du COVID-19 : Précise trois critères pour identifier les patients souffrant: avoir présenté une forme symptomatique du Covid-19 ; présentant un ou plusieurs symptômes initiaux 4 semaines après le début de la maladie ; et aucun de ces symptômes ne peut être expliqué par un autre diagnostic.(4)

Le Syndrome post COVID-19 ou **COVID-19 post-aigu :** Symptômes persistants et/ou complications retardées ou à long terme de l'infection par le SRAS-CoV-2 au-delà de 4 semaines à compter de l'apparition des symptômes. Il est encore divisé en deux catégories :

- long COVID-19 pour les symptômes persistants au-delà de 4 semaines présents lors du COVID-19 aigu ou apparaissant plus tard dans le cas de sujets asymptomatiques. Les symptômes ne sont pas le résultat de Dommages organiques irréversibles.

- Les séquelles désignent les dommages tissulaires irréversibles après 12 semaines qui peuvent représenter différents degrés de dysfonctionnement et de symptômes permanents (4).

La définition et le délai à partir desquels on parle de symptômes prolongés ne sont pas plus clairement harmonisés. Cependant, la plupart des auteurs ainsi que l'OMS s'accordent à dire que le patient doit être guéri de la COVID-19 à partir de trois semaines, et que la persistance ou la réapparition de symptômes après un délai de plus de deux mois et durant en général plus de trois mois confirment l'existence de symptômes prolongés (2)

Pour parler de symptômes prolongés, les patients doivent avoir fait un 1 e épisode de COVID-19 confirmé ou probable selon la définition adoptée par la communauté internationale et reprise par la HAS(116) .

Il faut également éliminer une complication évolutive de la phase aiguë, un syndrome multi systémique post réanimation (PICS), une décompensation de comorbidités à l'occasion d'une COVID-19 et tout autre diagnostic différentiel.

Définition OMS des formes prolongées de la COVID-19 (2) :

-Persistance ou résurgence de symptômes dans les 12 semaines après un épisode COVID-19 et durant en général plus de 2 mois confirmé ou fortement probable (selon la définition HAS), Survenus en période épidémique, sans autre explication à la survenue de ces symptômes.

B. Classifications du syndrome post-COVID :

Selon les critères proposés par le centre médical de l'Université de Cincinnati pour les séquelles du COVID-19, il existe cinq catégories de syndrome COVID-19 long, en fonction des symptômes initiaux, de l'heure d'apparition et de la durée des symptômes et de la période de repos.

- **Le type 1 :** comprend les patients dont la durée de rétablissement varie en fonction de la gravité de l'infection aiguë, des complications d'organes et des conditions médicales sous-jacentes.
- **Le type 2 :** est caractérisé par des symptômes persistant six semaines après le début de la maladie.
- **Le type 3 :** montre une période de repos ou de récupération presque complète, suivie d'une récurrence des symptômes persistant pendant au moins trois mois (Type 3A) ou au moins six mois (Type 3B).
- **Le type 4 :** fait référence aux patients qui sont initialement asymptomatiques au moment d'un test SARS-CoV-2 positif mais qui deviennent symptomatiques un à trois mois (type 4A), ou au moins trois mois plus tard (type 4B).
- **Le type 5 :** comprend les patients asymptomatiques ou présentant peu de symptômes au moment du diagnostic et qui décèdent au cours des 12 prochains mois. (117)

Tableau I. Classifications du syndrome post-COVID selon le centre médical de

Becker et al. (Clinique COVID-19 du Centre médical de l'Université de Cincinnati)

l'Université (117)

	Type 1	Type 2	Type 3		Type 4		Type 5
Symptômes initiaux	Variable a	Bénin	A	B	A	B	Rien
			Bénin	Bénin	Rien	Rien	
Durée des symptômes	Variable a	> 6 semaines	3 à 6 mois	> 6 mois	Variable	Variable	N / A
Période de repos	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	N / A
Apparition tardive des symptômes	Non	Non	Non		Oui ≥3 mois	Oui ≥6 mois	Oui

[a] Corréler avec la gravité de l'infection initiale, le nombre d'organes touchés et les conditionsmédicales préexistantes.

Ensuite Amenta et al a classé les manifestations post-aiguës du COVID-19 en trois catégories, dont les deux premières:

1- symptômes résiduels qui persistent après la guérison d'une infection aiguë ;

2- un dysfonctionnement d'organe qui persiste après la récupération initiale ; et

3- de nouveaux symptômes ou syndromes qui se développent après une infection initiale asymptomatique ou légère.(118)

Enfin, Fernandez-de-Las Penas et al a également pris en compte les cas non diagnostiqués et a proposé une classification basée sur le temps:

- Symptômes potentiellement liés à l'infection (jusqu'à 4 à 5 semaines),
- Symptômes post-COVID aigus (de la semaine 5 à la semaine 12),
- Symptômes post-COVID longs (à partir de la semaine 12 à la semaine 24)
- Et des symptômes post-COVID persistants (durant plus de 24 semaines). Des facteurs de prédisposition intrinsèques et extrinsèques sont également pris en compte.(119)

Tableau II.Classification du syndrome post-COVID selon Amenta et al et Fernández-de-las-Peñas et al(118)

Amenta et al.(118) **(Département de médecine, Baylor College of Medicine, Houston)**
MIS : > 3 semaines à compter de la suspicion d'infection
Symptômes persistants : > 3 semaines après l'apparition des symptômes
Dysfonctionnement d'un organe : heure de la sortie de l'hôpital (si > 3 semaines après l'apparition des symptômes)
Fernández-de-las-Peñas et al.(119) **(Département de physiothérapie, ergothérapie, médecine physique et réadaptation, Université Rey Juan Carlos)**
Phase de transition : Symptômes potentiellement associés au COVID-19 aigu : symptômes jusqu'à 4 à 5 semaines
Phase 1 : Symptômes post-COVID aigus : symptômes de la 5éme semaine à la 12éme semaines
Phase 2 : Symptômes post-COVID longs : symptômes de la 12éme semaine à la 24éme semaines
Phase 3 : Symptômes post-COVID persistants : symptômes durant plus de 24 semaines

2. Physiopathologie du syndrome post-covid-19 :

Suite une maladie infectieuse primaire sévère comme le COVID-19, dans laquelle un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) est prédominant, un syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire (CARS) écrasant et durable se produit et conduit à une immunosuppression post-infectieuse(120). Le but de la réponse CARS, une contre-régulation en miroir du SIRS, est d'atténuer l'état pro-inflammatoire, de prévenir le dysfonctionnement multi viscéral inadapté et de régir le retour à l'homéostasie immunologique ou à la normalité (120).

Plus de la perte de compétence immunitaire, les patients post-COVID sont également vulnérables au développement de la fibrose pulmonaire(120), Cependant, la véritable mesure dans laquelle la fibrose post-SDRA représente un problème n'est pas bien définie puisque les autres effets de la dyspnée, de la fatigue et de la faiblesse semblent être hors de proportion avec le degré de lésions pulmonaires en cours et le degré d'altération des échanges gazeux.

Le facteur de croissance transformant bêta (TGF-β) est une cytokine multifonctionnelle avec des effets profibrogéniques, anti-inflammatoires et immunosuppresseurs qui sont élevés pendant et après COVID-19 (121), vraisemblablement pour contrer la réponse hyper inflammatoire. Les changements histologiques des poumons des patients COVID-19 démontrent des proliférations fibroblastiques et une fibrose interstitielle, suggérant une implication du TGF-β. Ainsi, en tant qu'inducteur puissant de la fibrose et de l'immunosuppression, la signalisation TGF-β, qui est médiée par les protéines Smad ou les kinases MAP et Akt, représente potentiellement une cible intéressante pour une intervention thérapeutique. (121)

Selon Pierce, Janet D et al (122) la plupart des symptômes observés chez les personnes atteintes du syndrome post-COVID-19 sont probablement la conséquence d'une lésion virale directe. Il n'est pas possible de discuter de manière exhaustive de tous les mécanismes impliqués dans le syndrome post-COVID-19 dans cette revue. Ainsi, nous discuterons de quelques voies importantes associées aux symptômes prédominants, tels que la dyspnée, la fatigue et les maux de tête.

- ✓ *Variations spécifiques au virus post-COVID-19*

L'agent pathogène responsable du COVID-19, le SRAS-CoV-2, provoque des dommages cellulaires par des cytokines inflammatoires, une mauvaise adaptation de la voie ACE2, une pro-coagulation et d'autres anomalies immunitaires. La toxicité virale contribue probablement aux séquelles observées dans le syndrome post-COVID-19. Les personnes

atteintes de virus similaires tels que le SRAS-CoV en 2003 ou le syndrome respiratoire du Moyen-Orient en 2012 présentaient des schémas de symptômes similaires maintenant observés chez les personnes atteintes du syndrome post-COVID-19. L'état pathologique résultant du SRAS-CoV-2 ou de ses séquelles entraîne un dysfonctionnement et des infections de plusieurs organes. Avec l'invasion des cellules épithéliales et endothéliales alvéolaires par le SRAS-CoV-2, une cascade de neutrophiles, de monocytes et de cellules immunitaires entraîne des lésions alvéolaires diffuses. À leur tour, de nombreux mécanismes et voies sont activés, entraînant diverses séquelles telles que l'insuffisance cardiaque, le dysfonctionnement neuropsychiatrique, la thromboembolie, les lésions rénales, les troubles dermatologiques, l'acidocétose diabétique, les défauts sensoriels et le syndrome du côlon irritable.

- ✓ *Post-COVID-19 et Stress Oxydatif :*

De nombreuses personnes atteintes du syndrome post-COVID-19avaient des problèmes respiratoires pendant la phase aiguë de leur maladie. Le SRAS-CoV-2 provoque souvent une pneumonie virale entraînant des lésions et des dommages aux tissus pulmonaires. Les infections virales, en particulier les infections à coronavirus, stimulent la sur-activation du système immunitaire dans les poumons pour réduire la réplication virale. Si le SRAS-CoV-2 provoque une pneumonie sévère en infectant les pneumocytes de type II, les nombreuses mitochondries synthétisant l'acétyl-CoA nécessaires aux surfactants pulmonaires sont endommagées. De plus, la capacité des mitochondries à produire des antioxydants est réduite, entraînant un stress oxydatif. Le stress oxydatif est un phénomène dans lequel il existe un déséquilibre entre la production et l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) cellulaires et les défenses antioxydantes. Dans le SARS-CoV et le SARS-CoV-2.

De plus, la supplémentation en oxygène souvent utilisée pour traiter les patients atteints de COVID-19 aigu peut induire une génération excessive de ROS dans les

mitochondries. Cela peut endommager les complexes mitochondriaux et réduire la phosphorylation oxydative, entraînant une diminution de la production d'adénosine triphosphate et une augmentation de l'apoptose cellulaire. Les ROS des mitochondries peuvent également affecter les réponses immunitaires et de défense contre les DAMP du virus en activant les réponses immunitaires innées antivirales. Si les mitochondries sont endommagées par l'hyperoxie, les réactions antivirales sont réduites et les dommages viraux peuvent augmenter. L'augmentation du stress oxydatif a été supposée être l'une des causes physiopathologiques des diverses séquelles organiques observées chez les personnes atteintes du syndrome post-COVID-19.

La réduction du stress oxydatif avec l'administration d'antioxydants pourrait diminuer la charge virale et aider à la récupération chez les personnes atteintes du syndrome post-COVID-19. Par exemple, ont découvert que lorsque des monocytes du sang périphérique d'individus en bonne santé étaient exposés au SRAS-CoV-2, la réplication virale était réduite lors de l'ajout de *N*-acétylcystéine et de MitoQ aux cellules. Cela indique que la réduction des ROS avec des antioxydants et le maintien de la fonction mitochondriale peuvent réduire considérablement la réplication du coronavirus. Ainsi, les antioxydants ciblant les mitochondries peuvent constituer une approche potentielle pour réduire le stress oxydatif chez les personnes atteintes du syndrome post-COVID-19. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires chez les animaux et les humains.

- ✓ *Anomalies immunologiques post-COVID-19 :*

Lorsque le SRAS-CoV-2 pénètre dans le système respiratoire, il y a une réponse immunitaire de l'hôte. Premièrement, le pic de protéine S du virus se fixe au récepteur ACE2 de différentes cellules humaines. Ensuite, l'immunité innée aide à protéger l'hôte contre l'invasion du virus. La reconnaissance du virus provoque des réponses immunitaires cytolytiques ultérieures via les interférons de type I (IFN) et les cellules tueuses naturelles. Ce type d'immunité est essentiel pour dissiper le virus en activant à la fois les cellules T qui

détruisent les cellules infectées par le virus et les cellules B productrices d'anticorps qui aident à produire des anticorps qui ciblent spécifiquement le SRAS-CoV-2. En cas de COVID-19 aigu, les patients atteints de pneumonie sévère ou de SDRA présentent une diminution du nombre de lymphocytes et une augmentation des cytokines, en particulier du facteur de nécrose tumorale et des cytokines inflammatoires appelées interleukines. Ces différentes cellules T pro-inflammatoires sont extrêmement présentes dans les poumons.

Avec l'invasion du SRAS-CoV-2, la réponse immunitaire antivirale est essentielle pour éliminer le virus, mais la réponse continue avec d'énormes quantités de cytokines inflammatoires peut provoquer une tempête de cytokines. Une tempête de cytokines se produit lorsqu'une surabondance de cytokines provoque une boucle de rétroaction immunitaire positive produisant un excès de cytokines qui endommagent les cellules et les tissus d'un organe lésé tel que le poumon. Le SRAS-CoV-2 cible l'expression des macrophages alvéolaires, et le résultat est des macrophages activés qui produisent la tempête de cytokines. Avec les tempêtes de cytokines, des traitements immédiats tels que des modulateurs immunitaires, des thérapies spécifiques aux cytokines et des antiviraux sont administrés pour réduire les dommages. Ces traitements réduisent la réponse immunitaire dans le but de réduire les dommages aux tissus et aux organes. Cependant, si la réponse inflammatoire est fortement déprimée par ces agents, le patient peut entrer dans un état d'immunosuppression prolongé.

Certaines personnes atteintes du syndrome post-COVID-19 ont survécu à la tempête de cytokines qui s'est produite avec une pneumonie ou un SDRA et peuvent avoir une lésion pulmonaire ou une fibrose. Ces personnes souffrent de dyspnée induite par l'exercice et de toux sèche chronique et peuvent avoir besoin d'oxygène supplémentaire et d'une réadaptation pulmonaire. La tempête de cytokines endommage également d'autres tissus et organes, tels que le myocarde. Les cytokines provoquent des lésions myocardiques et le tissu cardiaque est remodelé, entraînant à la fois une hypertrophie et une fibrose de la paroi

ventriculaire gauche. Cette hypertrophie diminue la contractilité myocardique et altère la fonction cardiaque. La principale cytokine responsable de ces dommages est le facteur de croissance transformant bêta 1.

✓ *Dommages inflammatoires post-COVID-19*

Avec une maladie telle que la COVID-19, il existe une réponse inflammatoire écrasante appelée syndrome de réponse inflammatoire systémique. Dans ce syndrome, le corps active un syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire de longue durée pour aider à atténuer l'état pro-inflammatoire et à revenir à l'homéostasie immunologique pour prévenir le dysfonctionnement de plusieurs organes.

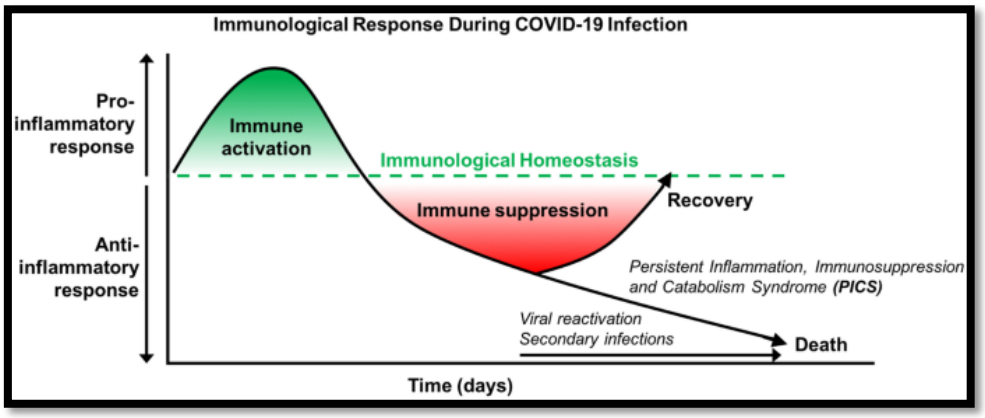


Figure 35.Réponse immunitaire durant l'infection au COVID-19(120).

Chez les patients COVID-19 atteints à la fois d'IFN-αβ et d'IFN-γ, il y avait une infiltration de cellules inflammatoires impliquant le ligand Fas-Fas ou le récepteur TRAIL-death 5 qui provoque l'apoptose des voies respiratoires et de l'épithélium alvéolaire. Cette voie inflammatoire entraîne un œdème alvéolaire, une hypoxie et une sévérité accrue de la maladie dans d'autres organes, comme l'insuffisance cardiaque. Le syndrome inflammatoire multisystémique chez les adultes ou les enfants après une infection au COVID-19 présente une grande variété d'atteintes organiques et provoque de nombreux symptômes observés dans les syndromes post-COVID-19 tels que la dyspnée, la fatigue, la douleur et la fièvre. Un nouveau terme, le syndrome inflammatoire post-COVID-19, est maintenant utilisé

par les cliniciens qui ont observé des patients atteints d'inflammation non spécifique et d'arthrite postvirale. Ces personnes répondent à des administrations de courte durée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'hydroxychloroquine. Avec ces médicaments, certaines personnes atteintes du syndrome post-COVID-19 atténuent leurs symptômes (122).

- ✓ **Système vasculaire et coagulation :**

Pendant la phase aigüe de la maladie, des complications cardiovasculaires graves peuvent survenir, telles qu'un infarctus du myocarde, un AVC ou une embolie pulmonaire. De telles lésions peuvent évidemment laisser des séquelles persistantes. Les mécanismes à l'origine de ces accidents seraient une activation de la cascade de la coagulation suite à une dysfonction endothéliale en lien avec la réaction inflammatoire (thrombo-inflammation). On suspecte également des dysfonctionnements plaquettaires et leucocytaires, ainsi que des perturbations de la régulation de l'angiotensine (123).

L'activation du système immunitaire inné et la décharge de grandes quantités de substances impliquées dans le processus d'inflammation vasculaire contribuent également à l'agressivité de l'infection par le SRAS-CoV-2. Le cercle vicieux de la production d'angiotensine II (Ang II) et de la régulation négative de hACE2-R s'exprime de manière massive dans l'endothélium artériel et veineux. Cela crée un environnement propice qui diffuse la coagulation intravasculaire. Ainsi, l'infection virale pénètre dans l'endothélium vasculaire, réduisant la densité des récepteurs hACE2-R et générant une chaîne d'événements (résultant de l'action inflammatoire de l'Ang II) qui induit un environnement pro adhésif pour l'agrégation et la migration des cellules inflammatoires macrophages , leucocytes et lymphocytes. Ceux-ci produisent de l'interféron-gamma, du TNF-alpha, de l'IL-1, de l'IL-6, et des facteurs profibrotiques tels que le facteur tissulaire, le facteur d'activation du plasminogène-1 et le facteur Von-Willebrand (124).

✓ **Système cardio-respiratoire**

En plus des problèmes vasculaires dus aux perturbations de la coagulation, certains dégâts pourraient être causés aux cellules musculaires cardiaques, directement par le virus indirectement suite à la libération de cytokines libérées lors de la réaction inflammatoire systémique. Des modifications structurales du cœur pourraient s'ensuivre, avec activation subséquente des voies de la fibrose. Le tout peut mener à une décompensation cardiaque ou des arythmies.

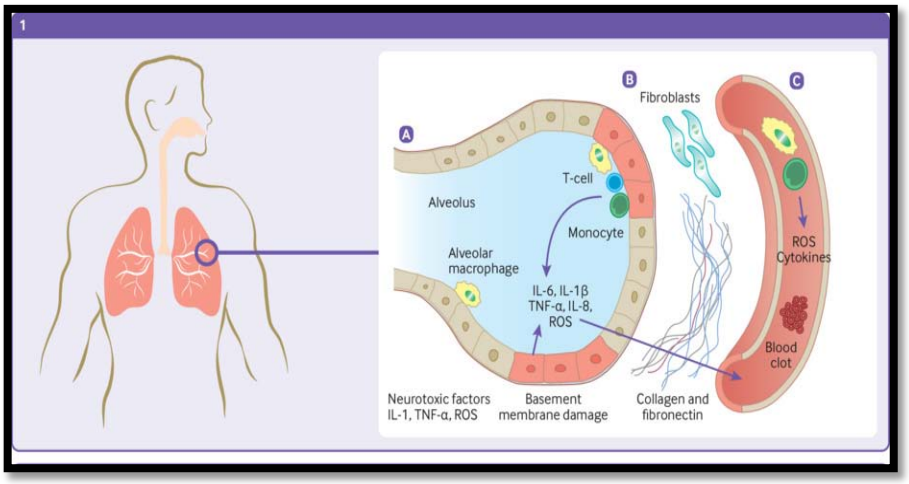


Figure 36.Physiopathologie de l'atteinte pulmonaire dans le Sd Post-COVID-19.(125)

Dans les alvéoles pulmonaires :

A- L'inflammation chronique entraîne la production soutenue de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui sont libérées dans les tissus environnants et la circulation sanguine.

B- Les dommages endothéliaux déclenchent l'activation des fibroblastes, qui déposent du collagène et de la fibronectine, entraînant des modifications fibrotiques.

C- Les lésions endothéliales, l'activation du complément, l'activation des plaquettes et les interactions plaquettes-leucocytes, la libération de cytokines pro-inflammatoires, la perturbation des voies coagulantes normales et l'hypoxie peuvent entraîner le

développement d'un état hyper inflammatoire et hyper coagulable prolongé, augmentant le risque de thrombose.

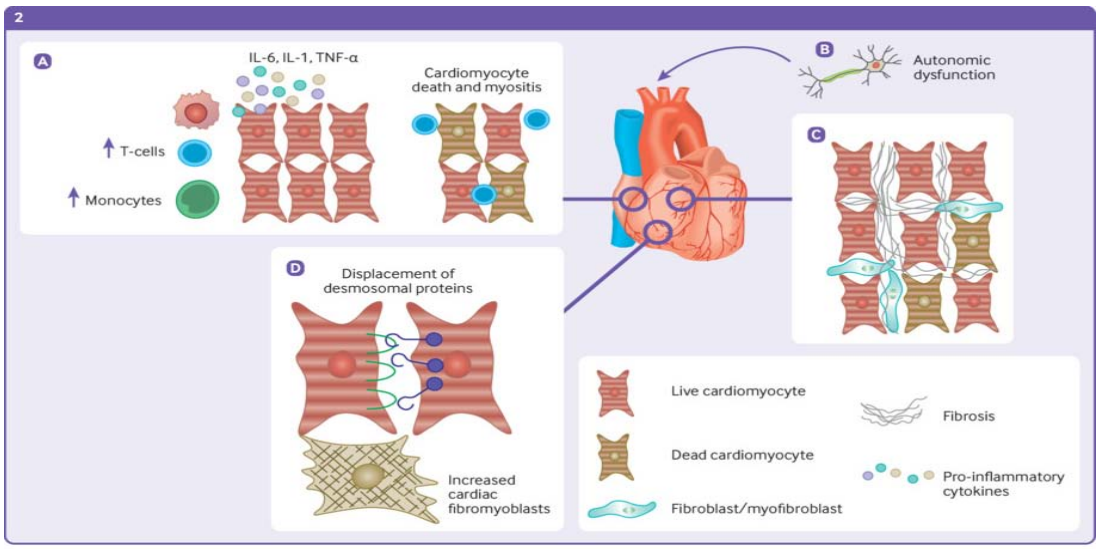


Figure 37.Physiopathologie de l'atteinte cardiaque dans le Syndrome Post-COVID-19 (125).

Dans le cœur :

A. L'inflammation chronique des cardiomyocytes peut entraîner une myosite et entraîner la mort des cardiomyocytes.
B. Le dysfonctionnement du système nerveux autonome afférent peut entraîner des complications telles que le syndrome de tachycardie orthostatique posturale.
C. Une inflammation prolongée et des dommages cellulaires incitent les fibroblastes à sécréter des molécules de matrice extracellulaire et du collagène, entraînant une fibrose.
D. Les modifications fibrotiques s'accompagnent d'une augmentation des fibromyoblastes cardiaques, tandis que les dommages aux protéines desmosomiques entraînent une réduction de l'adhérence cellule à cellule.

En ce qui concerne les poumons, des images radiologiques évoquant la fibrose pulmonaire ont été mises en évidence chez certains patients et des cas de fibrose avérée ont été constatés à l'autopsie de patients décédés du COVID-19. Ce type de fibrose pulmonaire est une complication connue d'infections pulmonaires sévères ; elle ne constitue donc pas une complication spécifique au SarsCoV2 mais elle peut être responsable de certaines manifestations du COVID de longue durée. Des lésions au niveau des vaisseaux pulmonaires (y compris microcirculatoires) pourraient également intervenir dans les symptômes respiratoires à long terme faisant suite au COVID-19.

Les altérations fonctionnelles pourraient pour leur part être dues à des perturbations du système nerveux autonome suite à des dégâts aux (chémo- et/ou mécano-) récepteurs intra-thoraciques participant à la régulation de la respiration et du rythme cardiaque. Ces dégâts seraient dus soit au virus, soit à des perturbations de la microcirculation, soit encore à des phénomènes auto-immuns. Cette hypothèse pourrait expliquer certaines perturbations cardio-respiratoires fonctionnelles telles que l'essoufflement, l'intolérance à l'effort, les palpitations ou l'hypotension orthostatique.

Au niveau des explorations cliniques, des études par PET scan ont montré des signes suggestifs d'inflammation des vaisseaux sanguins (macrocirculation) et une étude a également montré des signes d'atteinte micro vasculaire par dosage de marqueurs de dysfonctionnement endothélial (microcirculation) (123).

La réponse inflammatoire peut causer des dommages et la mort des cardiomyocytes en phase aiguë, mais, en phase chronique, la fibrose myocardique et la cardiomyopathie peuvent favoriser le développement d'arythmies qui peut l'origine des palpitations (123).

Au-delà de l'inflammation, la fatigue post-COVID peut être attribuée à un dysfonctionnement pulmonaire (120).

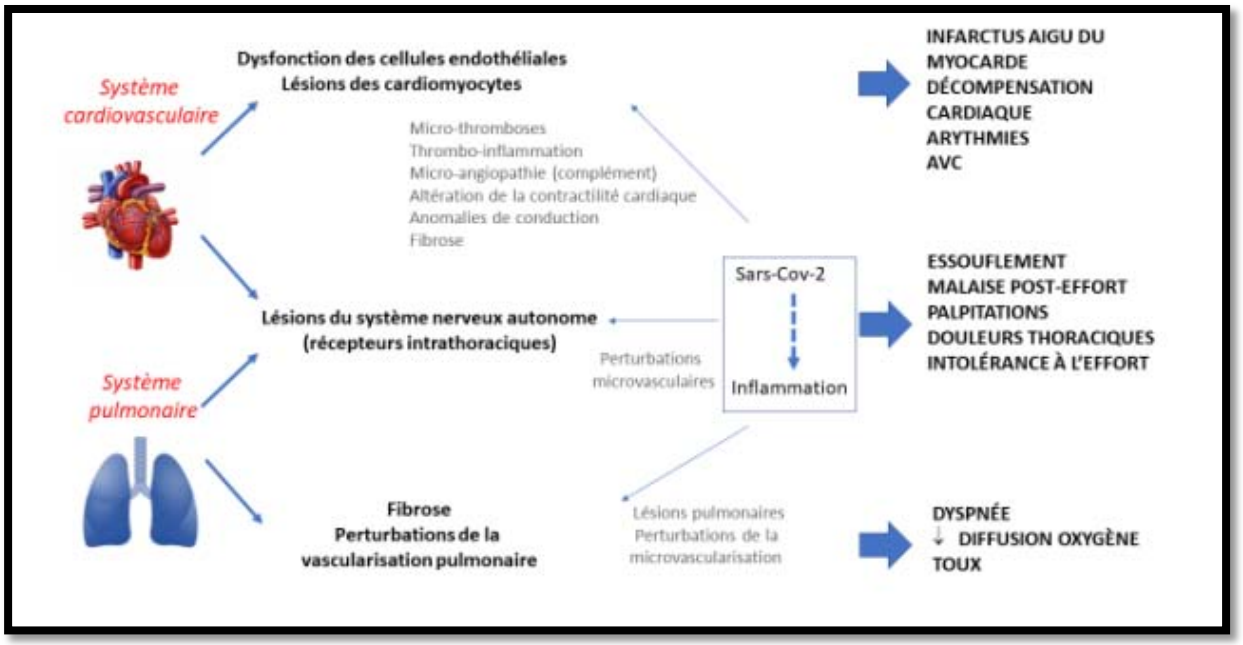


Figure 38.Hypothèses physiopathologiques en jeu dans les manifestations cardio-respiratoires du COVID de longue durée (123).

- ✓ **Système nerveux central :**

L'essentiel de ces mécanismes reposerait sur des phénomènes inflammatoires faisant suite à la présence, dans le tissu cérébral, soit du virus lui-même, soit de cytokines pro-inflammatoires. Cet état inflammatoire activerait la microglie cérébrale (réseau de cellules non neuronales qui soutiennent et protègent les neurones). Une fois activée, la microglie pourrait perpétuer le phénomène inflammatoire à cause d'une perturbation de la régulation des cytokines et de la libération de radicaux libres.

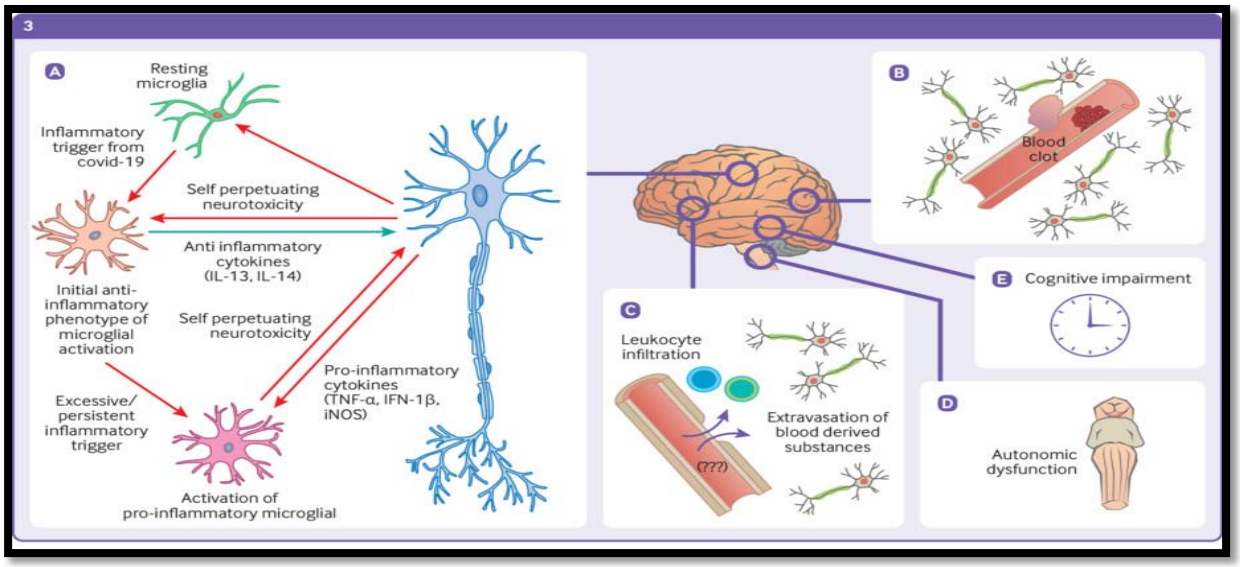


Figure 39.Physiopathologie de l'atteinte cardiaque dans le syndrome Post-COVID-19(125).

Dans le système nerveux central :

A- La réponse immunitaire à long terme active les cellules gliales qui endommagent chroniquement les neurones.

B- Les états hyper-inflammatoires et hyper-coagulables entraînent un risque accru d'événements thrombotiques.

C- Les dommages et la dérégulation de la barrière hémato-encéphalique entraînent une perméabilité pathologique, permettant aux substances dérivées du sang et aux leucocytes de s'infiltrer dans le parenchyme cérébral.

D- L'inflammation chronique du tronc cérébral peut provoquer un dysfonctionnement autonome.

E- Les effets d'un long COVID dans le cerveau peuvent entraîner des troubles cognitifs.

Une conséquence de cet état inflammatoire local pourrait être une activation de la coagulation sanguine, avec apparition de micro-thromboses pouvant à leur tour perturber la

bonne vascularisation et la neurotransmission, voire causer des lésions neuronales par ischémie ou excitotoxicité (lésions dues à une stimulation excessive des neurorécepteurs). D'autres mécanismes faisant appel à des dysfonctionnements des mitochondries suite à l'inflammation sont également évoqués. Certaines lésions cérébrales pourraient cependant aussi être la conséquence directe d'une atteinte virale sévère ou de ses complications. (123)

De plus, l'inflammation associée au COVID-19 pourrait entraîner une déficience ergique de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), représentant peut-être la base de la fatigue neuromotrice et cognitive, et expliquant l'apathie et les déficits exécutifs. En effet, des modèles animaux ont montré qu'un état hyper-inflammatoire induit par l'IL-6 pouvait diminuer la densité des récepteurs GABA (120).

D'autres études proposent une hypothèse basée sur une réaction auto-immune due à une confusion avec des protéines virales. Cette hypothèse repose sur l'observation de complications auto-immunes du COVID-19 aigu, telles que des syndromes de Guillain-Barré ou des anémies hémolytiques (123).

Dans tous les cas, la symptomatologie serait en lien avec les zones touchées, par exemple le système limbique en cas de symptômes de type neuropsychiatriques, ou les zones corticales en cas de troubles cognitifs. En ce qui concerne les explorations cliniques, une étude a mis en évidence des troubles microcirculatoires cérébraux à l'imagerie par résonance magnétique 3 mois après la phase aiguë de la maladie. D'autres études ont montré une élévation dans le sang de bio-marqueurs attestant de lésions cérébrales (neurones et microglie).

Par contre, les études ayant investigué le fonctionnement cérébral par PET Scan au même timing n'ont pas montré des signes d'hyper inflammation mais bien des zones d'hypo métabolisme qui pourraient témoigner de dysfonctionnements.

En ce qui concerne les céphalées ou les douleurs, quelques articles font un lien avec les mécanismes supposément impliqués dans le syndrome de fatigue chronique. Ici

également interviendrait une neuro-inflammation à la fois périphérique et centrale. En ce qui concerne plus spécifiquement la fatigue, une composante mitochondriale musculaire pourrait intervenir, ainsi que d'autres facteurs (psychologiques, environnementaux, comorbidités).

Pour expliquer les troubles de l'odorat, les hypothèses portent surtout sur un envahissement viral direct du neuro-épithélium olfactif.

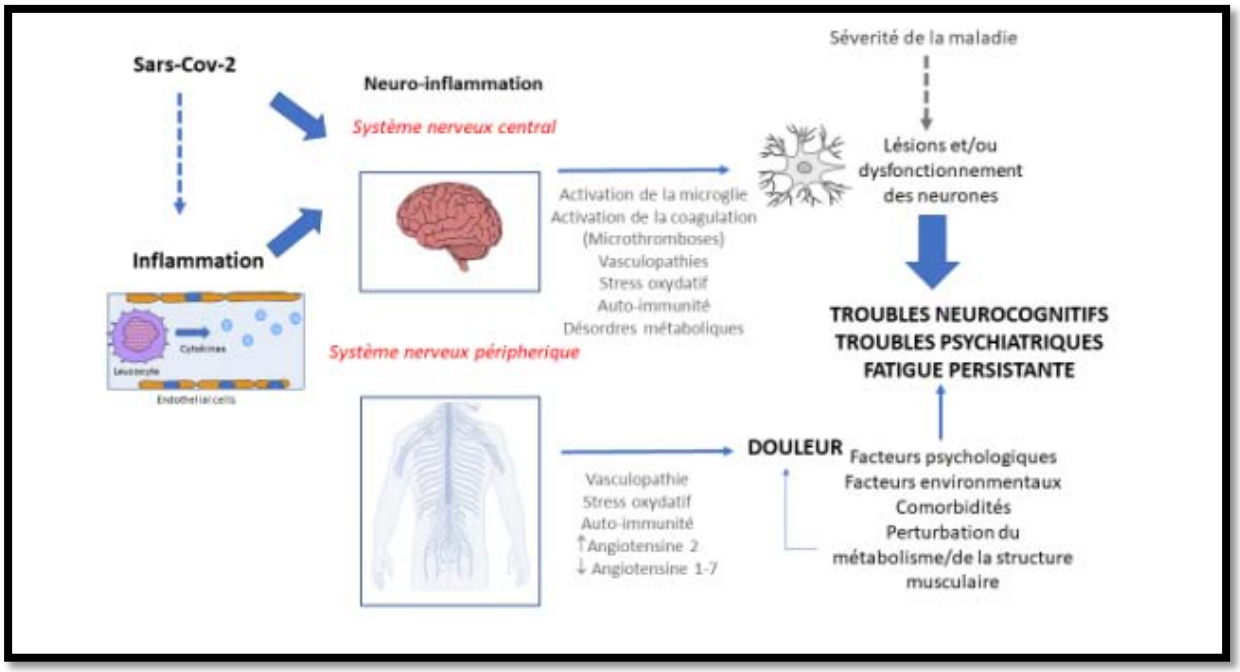


Figure 40.Hypothèses physiopathologiques en jeu dans les manifestations neurologiques du COVID de longue durée (123)

- ✓ **Système immunitaire :**

Des études utilisant le PET scan ont montré des signes d'inflammation dans différents organes. Une étude a démontré des anomalies de fonctionnement immunitaire (fonction des lymphocytes) et une autre a objectivé la persistance de marqueurs sanguins d'inflammation et de dysfonction mitochondriale, y compris chez des patients asymptomatiques.

Enfin, étant donné le rôle de la vitamine D dans les défenses immunitaires, une étude a investigué son éventuelle implication chez des patients présentant des symptômes

persistants. Cette étude n'a pas identifié de lien entre les taux de vitamine D et les symptômes, ni avec le degré d'inflammation (123).

- ✓ **Système gastro-intestinal :**

Les symptômes les plus couramment évoqués sont les diarrhées, les nausées et les crampes abdominales. Les hypothèses évoquées ici impliquent soit la persistance d'une inflammation intestinale faisant suite à l'infection virale, soit un dysfonctionnement du système nerveux autonome, soit encore des lésions directes du tractus hépatobiliaire (123).

- ✓ **Système musculo-squelettique :**

Les douleurs osseuses, musculaires et articulaires soient attribuables à des lésions thrombo-inflammatoires au niveau de ces tissus (123).

- ✓ **Système cutané :**

Des atteintes cutanées diverses ont été signalées : leurs mécanismes ne sont pas encore élucidés. Les biopsies cutanées montrent des signes d'inflammation, des micro-thromboses ainsi que des atteintes vasculaires(123).

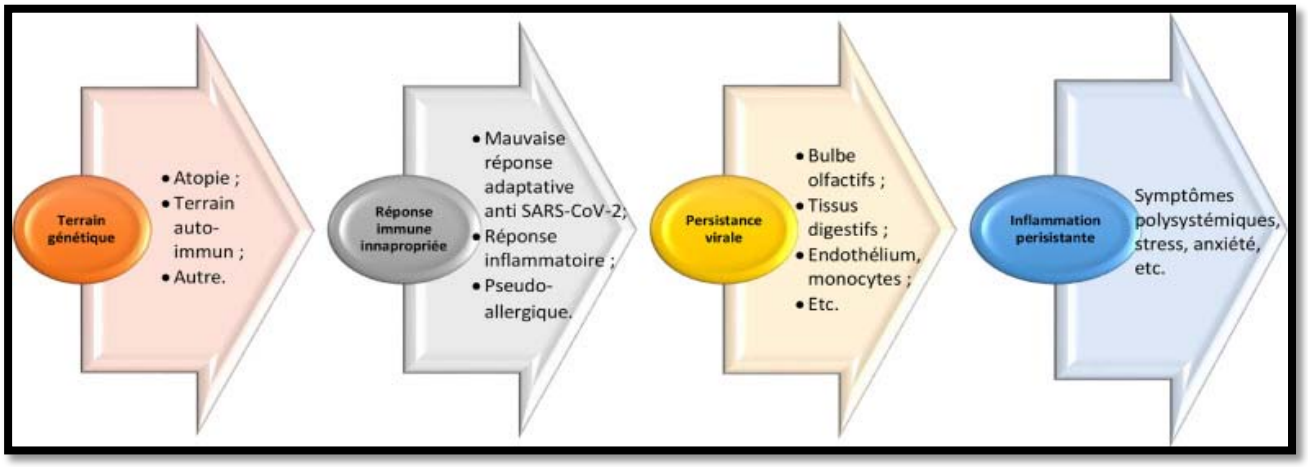


Figure 41.Hypothèses physiopathologiques sous tendant la persistance de formes prolongées de la COVID-19. (116)

III. Discussion des résultats :

1. Profil épidémiologique :

1.1 L'âge et le genre :

L'âge médian des patients est de 25 ans, La tranche d'âge la plus représentée au sein de notre série est celle de 21 à 25 ans avec un pourcentage de 53.5%.Ce biais de sélection pourrait être expliqué par le grand intérêt et l'implication des médecins en cours de formation à la gestion de la crise sanitaire à différents niveaux, et par conséquent se sont sentis plus concernés par ce sujet.

L'analyse des résultats a montré une prédominance féminine 65.3% contre 37.7% des hommes avec un sex-ratio de 0.53. Cette répartition est fidèle à la représentation selon les genres des études médicales, largement féminisées. Le taux de féminisation des lauréats des facultés de médecine et de pharmacie au Maroc est passé de 55,4% en 2006 à 67,8% en 2019(126).

Pour la majorité des études, le sexe féminin est le plus touché, ce qui concorde avec notre étude.

Sur l'étude COVERSCAN faite par Denis et al (127) au Royaume-Uni sur 201 personnes avec un âge moyen 45 ans, tranche 21-71 ans, avec une nette prédominance féminine avec un pourcentage de 71 % .

Dans l'étude deMoreno-Pérez et al(128)en Espagne, a montré que la médiane d'âge était de56ans. Le sexe masculin a été prédominant, de 52,7 % contre 47.3 % de sexe féminin.

Pour l'étude de Augustin et al (129) faite en Allemagne, l'âge médian était de 43ans (32-55) ,avec une prédominance féminine avec un pourcentage de 60%.

L'étude faite par Goërtz et al (130) aux Pays-Bas et en Belgique sur un échantillon de 2113, l'âge médian : 47 (39-54) ans, le pourcentage des femmes étaient de 85 % de femmes.

Selon l'étude de Carfì,et al(131) en Italie faite sur 143, L'âge moyen était de 56,5 ans (extrêmes, 19-84 ans) et 37 % étaient des femmes.

Sur une étude par questionnaire sur 1007 participants faite par Kayaaslan et al (132) en Turquie, L'âge moyen était de 45,0 ± 16,4 (18-88). Parmi les participants, 54,4 % étaient des hommes

Tableau III.Résumé du profil empidémiologique selon divers études.

Auteur	Année	Pays	Taille de l'échantillon	Médiane d'âge	Sexe féminin %
Denis et al	2020	Royaume-Uni	201	45 ans	71
Moreno-Pérez et al	2021	Espagne	277	56ans	47.3
Kayaaslan et al	2020	Turquie	1007	45,0 ± 16,4	45.6
Augustin et al	2021	Allemagne	775	43ans	60
Goërtz et al	2020	Pays-Bas et Belgique	2113	47ans	85
Carfì,et al	2020	Italie	143	56,5 ans	37
Notre étude	2021	Maroc	170	25 ans	65.3

1.2 Terrain et comorbidité :

Dans notre série d'étude la majorité des personnels interroger avait un IMC normal avec un pourcentage de 67.10%, 120 patients soit 72.9 % n'avaient pas des comorbidités, ceci est expliqué par le jeune âge de la majorité des patients inclus.

Par contre 39,50% des cas avaient présentaient des comorbidités répartis comme suit :

La comorbidité la plus fréquente était une Atopie familial dans 16,5%, suivi par une pathologie immunologique et le tabagisme était présent 7.1% chacun

alors que 3% présentaient des pathologies pulmonaires et un diabète dans 3% chacun, et seulement 1.2% était des hypertendues.

Les comorbidités sont des facteurs de risque possibles d'augmentation de la prévalence du syndrome post-COVID-19.

l'étude de Carfì,et al(131) en Italie Indice de masse corporelle moyenne était de 26.3, la principale comorbidité était l'HTA à 35% suivi par les dysthyroïdie dans 18.2% alors les troubles immunitaire était présent dans 11.2% et tabagisme actif était trouvé dans 11% des cas.

L'étude faite par Goërtzet al(130) aux Pays-Bas et en Belgique sur un échantillon de 2113 l'indice de masse corporel médian était de 25.2 (22.6–28.8) dont la majorité des répondeurs 61.2% ne présentaient pas de comorbidités, 25% présentaient une seule comorbidité et 13.2% présentaient plus de 2 comorbidités ce qui est très proche des résultat de notre étude.

L'étude Allemagne de Augustin et al(129) 8% des patients étaient des hypertendues, 2.7% de maladie pulmonaire chronique, 1.8% avaient des maladies auto-immunes et 1.7% étaient des diabétiques.

Sur une étude par questionnaire sur 1007 participants faite par Kayaaslan et al(132) en Turquie 39 % présentaient au moins une comorbidité, les comorbidités les plus courantes étant l'hypertension (20,3 %), le diabète (15,4 %) et la coronaropathie (7 %), Indice de masse corporelle moyenne 27.3 .

Tableau IV.Tableau comparatif des comorbidités selon différentes études.

Auteur	Année	Pays	Taille de l'échantillon	IMC moyenne	Principales comorbidité
Augustin et al	2020	Allemagne	775	-	8% hypertendues, 2.7% de maladie pulmonaire chronique, 1.8% maladies auto-immunes.
Kayaaslan et al	2020	Turquie	1007	Surpoids (27.3)	39 % au moins une comorbidité, l'hypertension (20,3 %), le diabète (15,4 %).
Goërtz et al	2020	Pays-Bas et Belgique	2113	Normal (25.2)	61.2% sans comorbidités, 25% 1 comorbidité et 13.2% plus de 2 comorbidités.
Carfì et al	2020	Italie	143	Surpoids	l'HTA à 35%, Dysthyroïdie 18.2%, troubles immunitaire 11.2% et tabagisme dans 11%.
Notre étude	2021	Maroc	170	Normal (23.5)	72.9 % sans comorbidités, Atopie familial 16,5%, pathologie immunologique et tabagisme 7.1%.

2. Infection aigue au COVID-19 :

2.1 Gravité de l'épisode

Dans notre série la plupart des personnels avaient confirmé leur infection par une PCR respiratoire dans 89.9% des cas. La majorité du personnel représenté par 97.5% avaient une forme bénigne et ayant bénéficié d'un traitement en ambulatoire, Seulement 2.5% des cas étaient asymptomatiques.

L'étude faite par Goërtz et al(130) aux Pays-Bas et en Belgique sur un échantillon de 2113, 112 patients ont été hospitalisés auparavant et 2001 n'ont pas été hospitalisés (COVID-19 confirmé, n = 345 ; COVID-19 basé sur les symptômes, n = 882 ; et COVID-19 suspecté, n = 774). État de santé auto déclaré à l'apparition des symptômes : Bon état de santé 85.1%, un état modérer 14.2% et 0.6% étaient en mauvais état.

Pour l'étude de Max Augustin et al(129) faite en Allemagne Selon l'échelle de progression clinique COVID-19 de l'OMS, 97,1 % des patients présentaient initialement une maladie bénigne. Seuls 2,2 % et 0,7 % de tous les patients présentaient une maladie modérée de 4 à ou sévère, respectivement. La majorité des patients n'ont pas été hospitalisés en raison de la COVID-19 97,1%. Seuls 2,9 % de tous les patients ont été hospitalisés, dont 0,7 % ont été admis en unité de soins intensifs et seulement 0,2 % ont été ventilés mécaniquement. Les 2,2 % restants ont été admis dans un service froid.

Sur une étude par questionnaire sur 1007 participants faite par Kayaaslan et al(132)La majorité des patients (71,8 %) avaient un COVID-19 léger à modéré au stade aigu de la maladie. L'hospitalisation avait été nécessaire chez 416 patients (41,3 %) au moment initial de la maladie. Parmi les patients hospitalisés, 249 (59,6 %) ont eu besoin d'oxygène et 58 (13,9 %) ont été suivis en soins intensifs.

Ces résultats étaient concordants avec notre étude où la majorité des cas avaient des formes bénignes d'infection aigue au COVID-19.

Selon l'étude de Carfì,et al(131) 72.7% étaient diagnostiquer par PCR respiratoire ou un scanner , dont 57.8% avaient une forme modéré qui ont nécessité une oxygénothérapie et 12.6 % avaient besoin admission en unité de soins intensifs, avec une durée du séjour à l'hôpital, moyenne de 13.5 jours

Dans l'étude deMoreno-Pérezet al(128)Il y avait 19,5 % patients sans pneumonie, 14,8 % avec une pneumonie non sévère et 65,7 % avec une pneumonie sévère c'est-à-dire hospitalisés dont 8.7% étaient admis aux soins intensifs avec une durée de séjour médiane de 9 jours.

2.2 Symptomatologie clinique :

Dans notre série de cas seulement 2.5% des cas étaient asymptomatiques.

La majorité des cas présenté par 97.5% des patients étaient symptomatiques.

Plus de 85% avaient plus de 7 symptômes à l'épisode aigue.

Les signes fonctionnels étaient dominés par l'asthénie en premier lieu ce qui concorde avec la plupart des études,

Suivi par la triade «Toux-trouble de l'odorât-Céphalées».

La fièvre et les myalgies étaient retrouvées respectivement dans 67.2 % et 58.8 % des cas.

Pour Goërtz et al(130) le moyen de nombre de symptômes était à 14,La fatigue (94,9 %) et la dyspnée (89,5 %) étaient de loin les symptômes les plus fréquents dans notre série de cas suivi par les céphalées 76%, une Toux dans 68%, Myalgies 64.7%, un fébricule dans 61.2%, des palpitations 54.9% et une Agueusie dans 42% .

Pour l'étude d' Augustin et al(129) 4,5 % des patients infectés par le SRAS-CoV-2 étaient initialement asymptomatiques ce qui rejoint notre étude.

Les symptômes les plus courants au début de la maladie étaient la toux 64,4 % , l'agueusie 59,1 % , l'anosmie 54,3 %, les myalgies 53,2 %, les céphalées 53,1 % et fièvre 44,6 % . 4,5 % des patients infectés par le SRAS-CoV-2 étaient initialement asymptomatiques.

Selon l'étude de Carfì et al(131),montre qu'une proportion élevée d'individus signalent de la fatigue 80%, de la dyspnée 66 %, des toux 21,7 % et douleurs articulaires 50,3 %.

Tableau V.Tableau comparatif des signes fonctionnels de l'épisode aigue selon différentes études.

Auteur	Année	Pays	Taille de l'échantillon	Principales symptomatologie de l'épisode aigue
Augustin et al	2021	Allemagne	775	Toux 64,4 %, Agueusie 59,1%, Anosmie 54,3 %,
Goërtz et al	2020	Pays-Bas et Belgique	2113	fatigue 94,9 %, Dyspnée 89,5 % Céphalées 76%, Et Toux dans 68%,
Carfì et al	2020	Italie	143	Fatigue 80%, Dyspnée 66 %, Toux 21,7 %
Notre étude	2021	Maroc	170	Triade: Asthénie-Toux-Trouble de l'odorât

2.3 Traitement de l'épisode aigue :

Dans notre série d'étude, la majorité des cas avait bénéficié 86.6% avaient bénéficié d'un traitement symptomatique, 63% d'une antibiothérapie à base d'Azithromycine, 10.1% d'une corticothérapie, 7.6% d'une anticoagulation, 1.7% d'une immunothérapie et seulement 9 patients (7.6%) n'avaient pas pris aucun traitement.

La majorité des participants représentaient par 80% avaient introduit le traitement dans moins de 3jours du début de la symptomatologie.

Traitements pharmacologiques pendant le COVID-19 aigu selon l'étude de Carfì,et al(131) la majorité a bénéficié d'un traitement symptomatique 90% ce qui rejoint notre série de cas alors qu'un traitement antirétroviral 71,3% Hydroxychloroquine 72,7%, Azithromycine41,3% Médicaments anti-IL-6 (tocilizumab) 30,8%.

3. Syndrome post COVID-19 :

3.1 Prévalence du syndrome post COVID-19

Dans notre série d'étude la prévalence du syndrome post COVID-19 était 53% des personnes interrogées, dont la majorité (62%) avait présenté le syndrome post covid-19 dans un délai entre 4 et 12 semaine, or que 17.5% avait présenté entre 3 et 6mois et 20.6% avait présenté le syndrome post covid-19 plus de 6mois.

La notion d'intervalle libre était trouvé dans 75% entre les symptômes initiaux et les symptômes persistent était rapporté dans 75% des cas.

Sur la série italienne de Carfì,et al(131) Les patients ont été évalués en moyenne 60,3 jours après l'apparition du premier symptôme de COVID-19 ; au moment de l'évaluation, seuls 12,6 % étaient totalement exempts de tout symptôme lié à la COVID-19, 87,4 % ont signalé la persistance d'au moins 1 symptôme, tandis 55 % on présentaient 3 ou plus. Aucun des patients n'avait de fièvre ni aucun signe ou symptôme de maladie aiguë. Une dégradation de la qualité de vie a été observée chez 44,1 % des patients.

Pour l'étude de Max Augustin et al(129)Les patients ont été évalués en moyenne 6.8 mois après l'apparition du premier symptôme de COVID-19, la prévalence était de 53% ce qui rejoint les résultats de notre étude.

Une étude par questionnaire mono centrique sur 1007 participants faite par Kayaaslanet al(132) environ la moitié des participants (47,5 %) présentaient des symptômes persistants et plus de la moitié des patients présentant des symptômes présentaient trois symptômes ou plus. Le temps écoulé depuis le premier diagnostic de COVID-19 était en moyenne de 20 semaines, ce qui ne concorde pas avec notre étude.

Une étude de cohorte prospective faite en 27 février au 29 avril 2020 par Oscar Moreno-Pérez et al(128)en Espagne, évaluation systématique 10 à 14 semaines après le début de la maladie Le syndrome post COVID-19 a été détecté chez 141 patients 50,9 %. L'incidence cumulée était de 58,2 %, 36,6 % et 37,0 % chez les patients atteints de

pneumonie sévère, de pneumonie légère et sans pneumonie, respectivement. Ce qui concorde avec les résultats de notre étude

Étude de cohorte ambidirectionnelle a été réalisée Huang et al.(41) à Wuhan par 76 % des patients (1 265 sur 1 655) ont signalé au moins un symptôme lors du suivi et un pourcentage plus élevé a été observé chez les femmes, la durée médiane de suivi après l'apparition des symptômes était de 186 jours.

La diversité des résultats de l'étude peut s'expliquer par les différences de plusieurs facteurs : les caractéristiques de la population à l'étude (patients hospitalisés/ambulatoires, différences dans la gravité de la maladie des patients inscrits à l'étude), les plans d'étude (questionnement actif, analyse des clinique externe et dossiers de réadmission, ou application d'auto-déclaration), ou le temps écoulé après une infection aiguë. Certaines études ont été réalisées dans une période relativement précoce après l'infection aiguë, mais ont rapporté des taux similaires de symptômes persistants.

Tableau VI.Tableau comparatif Exemples d'études descriptives sur le syndrome post-COVID-19 comparé à notre étude.

Auteur	La gravité	Méthodologie	Temps (jours)	Prévalence	Symptômes signalés les plus courants
Halpin et al	30 %, unité de soins intensifs	Téléphone.	48	60-72 %	Asthénie (72%), dyspnée (65%), stress (47%)
Garrigues et al	Hôpital	Téléphone.	110	55%	Asthénie (55%), dyspnée (42%), problèmes de mémoire (34%)
Tenforde et al	Bénin	Téléphone.	14-21	94%	Toux (43%), fatigue (35%), dyspnée (29%)
Carvalho-Schneider et al	Bénin	Téléphone.	30-60	66%	Asthénie (40%), dyspnée (30%), anosmie (23%)
Carfi et al	Hôpital	Clinique.	60	87%	Asthénie (53%), dyspnée (43%), arthralgie (22%)
D'Cruz et al.	Pneumonie	Clinique.	60	89%	Asthénie (68%), sommeil (57%), dyspnée (44%)
Townsend et al.	Hôpital	Clinique.	75	62%	Asthénie (48 %)
Moreno-Perez et al	Hôpital	Clinique.	77	51%	Asthénie et dyspnée (35%), anosmie (21%), arthralgie (20%)
Ventureli et al.	Hôpital	Clinique.	81	51,4 %	Asthénie et dyspnée (51%), stress post-traumatique (30,5%)
Notre étude.	Ambulatoire	Questionnaire.	84	53%	Asthénie (68.3%), Trouble de l'odorât (47.6%), Trouble de gout (28%).

3.2 Symptomatologie du syndrome post COVID-19 :

Les résultats concernant la symptomatologie post COVID-19 étaient comme suit:

Les signes fonctionnels étaient dominés par la triade (Asthénie -Trouble de l'odorât -Trouble de gout).

❖ **Signes généraux :**

L'asthénie était le maître symptôme dans 68.3 % des cas pour notre étude, c'est le symptôme le plus représenté dans le syndrome post COVID-19 dans toute les études précédemment cité Carfì et al(131), Max Augustin et al(129)Kayaaslan et al(132) ,OscarMoreno-Pérez_et al(128) et Huang et al(41).

Dans l'étude d'Angelo Carfi et al(131) les myalgies étaient présentes dans 56%, pour Goërtz et al(130) 36% présentaient des myalgies et 22% des arthralgies, à propos de l'étude de Kayaaslan et al(132) 13% présentaient des myalgies .

❖ **Symptomatologie neurosensorielle :**

Vient en 2éme lieux après l'asthénie, dominés par les troubles de l'odorât, de gouts et les céphalées.

Pour l'étude de Carfi et al(131) l'anosmie, dysageusie et les céphalées étaient présente dans 53%, 50% et 50% respectivement.

Dans la série de Goërtz et al(130) 38% gardaient des céphalées, une agueusie, anosmie était présent respectivement dans 11%, 13% des cas.

Max Augustin et al (129) avaient trouvé 12.4% d'anosmie, 11.9% agueusie et 3.7% céphalées.

Pour le questionnaire de Kayaaslan et al(132) les signes neuro sensorielle étaient dominé par les troubles de concentration dans 16% des cas, suivi par trouble anxieux-dépressif 8%, des troubles de sommeil 9% , une anosmie 4% et une dysageusie dans 3%.

Cinquante-cinq études évaluées par une méta-analyse(133). La prévalence de la dépression était de 15,97 %. La prévalence de l'anxiété était de 15,15 %. La prévalence de l'insomnie était de 23,87 % .ce de la détresse psychologique était de 13,29 %. Les différences entre les groupes n'ont été trouvées que chez les travailleurs de la santé qui avaient une prévalence d'insomnie plus élevée que les autres.

Dans notre étude la symptomatologie neurosensorielle était dominée par l'anosmie dans 47.6 %, suivie par l'agueusie dans 28.6 % des cas.

Des troubles de concentration étaient rapportés dans 16% des cas et les troubles de sommeil dans 11.1% des cas.

La dépression, anxiété et l'irritabilité étaient retrouvées respectivement dans 11.1%, 11.1% et 12.7% des cas.

Les céphalées étaient présentes dans 11.1% des cas.

- **Symptomatologie respiratoire :**

Dans la majorité des études la dyspnée était le signe respiratoire le plus représenté selon :

- Halpin et al (134) : dans 65% des cas.
- Garrigues et al (135): dans 42% des cas.
- Carfi et al(131) : dans 43% des cas.
- D'Cruzetal et al : 44% des cas.
- Ventureli et al(136) : 51% des cas.

Notre étude rejoint les études précédemment cité : la symptomatologie respiratoire était dominée par la Dyspnée avec un pourcentage de 23 %,

- La toux était le deuxième signe respiratoire :
- Dans l'étude de Carfi et al(131) la toux était présente dans 68 % des cas.
- L'étude de Goërtz et al(130) : 29 % des gardaient une toux. Ce qui concorde avec notre étude dont la toux a était présent dans 20.6 % des cas.

- **Symptomatologie cardiaque :**

Dans l'étude de Goërtz et al(130) la symptomatologie cardiaque était présenté par deux signes fonctionnels : des palpitations 32 % et douleurs thoracique dans 44 % des cas.

Dans l'étude de Kaysaaslan et al (132)les palpitations étaient présent dans 6% des cas

Ce qui rejoint un peu près les résultats de notre étude : les palpitations étaient rapportées dans 12.7 % des cas et les douleurs thoraciques dans 6.3% des cas.

- **Symptomatologie digestive :**

Pour la symptomatologie gastro-intestinale l'étude d'Angelo Carfi et al a objectivé 56% d'anorexie et 28% de diarrhées.

-Huang et al(41) : Anorexie 8%, Diarrhées/Vomissement : 5%

-Kayaaslan et al(132) : Douleurs abdominal 4%, Constipation 3% et des diarrhées dans 1% des cas.

Augustin et al(129) : Diarrhées 1.1%, douleurs abdominal : 3.1%

A propos de notre série de cas la symptomatologie digestive était présentée par la diarrhée et la douleur abdominale 1.6 % chacune ce qui rejoint plus l'étude de Kayaaslan et al(132).

3.3 Retentissement du syndrome post-COVID 19 :

L'impact du Covid long sur la vie professionnelle des patients semble être important avec des conséquences non négligeables sur le plan personnel et sociétal.

Dans notre série de cas l'arrêt de travail était trouvé dans 54% des cas. L'arrêt de travail était dans la majorité des cas moins de 1 mois (83.3%), tandis que 13% des cas avaient déclaré un arrêt du travail entre 1 et 3mois.

Selon l'étude de Carfì et al(131) La qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'échelle visuelle analogique EuroQol, allant de 0 (pire état de santé imaginable) à 100 (meilleur état de santé imaginable). La qualité de vie dégradée était définie par une différence de 10 points entre l'état de santé avant la COVID-19 et au moment de la visite avec un pourcentage 44.1% des cas.

Garrigues et al(135) ont rapporté que seulement 69,1% des participants étaient allés travailler au moment du questionnaire.

De même Kayaaslanet al(132)le COVID-19 avait causé la perte de journées de travail de plus de 15 jours chez 17,2 % des participants qui étaient auparavant des travailleurs actifs. Un tiers (31.8%) de tous les participants ont déclaré avoir subi une perte de performance d'activité quotidienne à un niveau modéré au moment du questionnaire.

L'étude Moreno-Pérez et al(128) : La baisse médiane de 9 points sur l'EuroQol VAS montre une aggravation de la perception de la santé après l'infection au COVID. Les patients PCS, comparés à ceux sans séquelles, ont montré un impact plus fréquent sur leur qualité de vie après infection, 66,9 % versus 43,2 %, respectivement.

L'impact du Covid long sur la vie professionnelle des patients semble être important avec des conséquences non négligeables sur le plan personnel et sociétal. Une étude (137) récente montre des taux d'absentéisme de 73 % pour les patients avec des symptômes de Covid long au moins 6 mois après l'infection aiguë et 66 % de baisse de performances. Les auteurs démontrent également l'impact persistant du Covid long sur la qualité de vie des patients, les limitations fonctionnelles et une productivité inférieure. (137)

4. Prise en charge du syndrome post-COVID19 :

4.1 Prise en charge individuelle

Il n'existe à ce jour aucun traitement étiologique des formes prolongées de la COVID-19. La prise en charge individuelle repose sur une analyse rigoureuse des symptômes.

La première consultation est longue. L'écoute du patient avec empathie et sans jugement fait pleinement partie de la prise en charge à la fois diagnostique et thérapeutique. L'interrogatoire, l'analyse du parcours médical (examens complémentaires accumulés) et l'examen physique permettent d'orienter le diagnostic.

La prise en charge thérapeutique est avant tout multidisciplinaire. Elle repose sur quatre piliers repris par les recommandations de la HAS en février 2021 et résumés dans la figure ci-dessous.

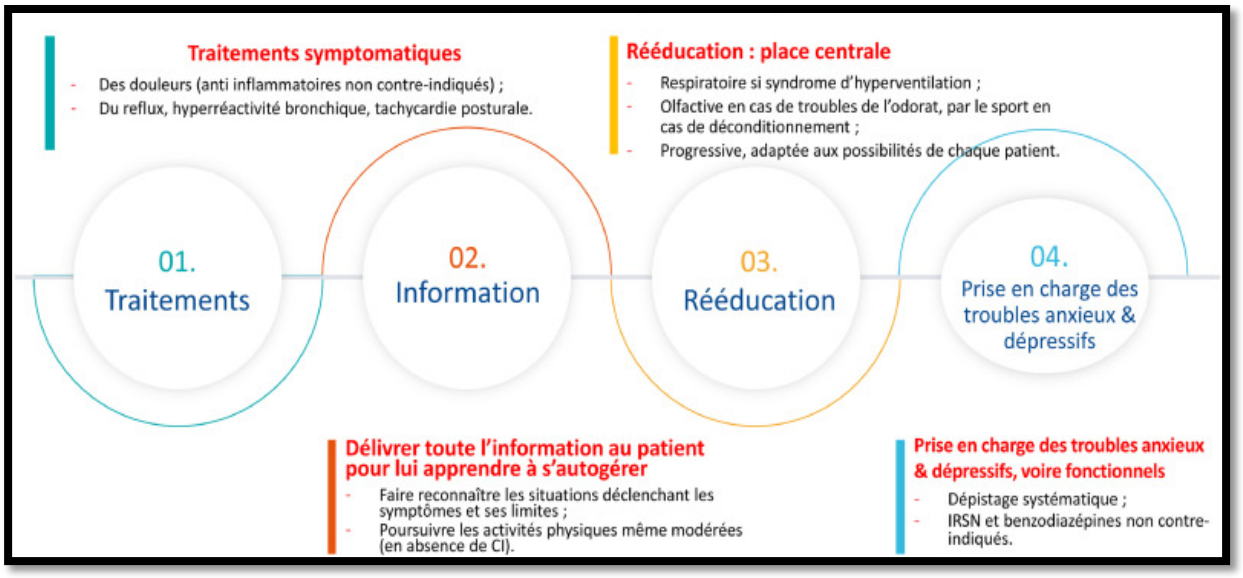


Figure 42.Stratégie de prise en charge des patients atteints de COVID long selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé en novembre 2021(116).

Le 1e pilier comporte les **traitements symptomatiques,** qu'il s'agisse d'anti-inflammatoires (l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou AINS, ne sont pas contre-indiqués dans cette situation), d'antihistaminiques (anti H1 ou anti H2 souvent efficaces sur les symptômes digestifs et cutanés), de bétabloquants ou d'ivabradine en cas de POTS ;

Le 2e pilier repose sur **l'éducation du patient**, qui doit apprendre à analyser ses symptômes ainsi que les facteurs déclenchant, et à les gérer de façon à éviter au maximum de se mettre en situation de provoquer les rechutes ;

Le 3e pilier repose sur la **rééducation dans différents domaines**, qu'il s'agisse de la rééducation respiratoire en cas de syndrome d'hyperventilation, olfactive en cas de troubles de l'odorat, neuropsychologique ou orthophonique en cas de troubles cognitifs ou du langage, ou encore d'une réadaptation globale par la reprise d'une activité physique adaptée quand le patient s'en sent capable. Tous ces aspects visent à resynchroniser un fonctionnement normal et/ou à permettre au cerveau de compenser un dysfonctionnement

induit par les symptômes. La présence d'épisodes d'exacerbations des symptômes après effort doit être recherchée avant toute rééducation physique afin d'adapter la prise en charge au patient ;

Le 4e pilier est **la prise en charge psychologique**. Si elle n'est pas toujours nécessaire, pour de nombreux patients ayant connu l'errance médicale exprimer la souffrance ressentie est important. Les anxiolytiques et les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la sérotonine de la noradrénaline (IRSN) sont souvent efficaces et pourraient avoir un effet bénéfique sur certains troubles neurologiques.(116)

4.2 Organisation des soins :

La quasi-totalité des patients relève d'une prise en charge ambulatoire où le médecin généraliste a une place centrale dans le premier recours et la coordination des soins.

La prise en charge étant par essence multidisciplinaire, le médecin et son patient doivent cependant pouvoir s'appuyer au niveau territorial sur un réseau de spécialistes (cardiologue, neurologue, psychiatre, pneumologue, kinésithérapeute, rééducateur, etc.) formés et désireux de s'impliquer dans la prise en charge de ces patients.

Pour les patients qui présentent des tableaux sévères (dysautonomie marquée, désadaptation à l'effort, myopathie ou atteinte neurologique persistante, anxiété ou dépression sévère), un accès doit être possible vers l'un des centres spécialisés repartis sur le territoire.

Des programmes d'activité physique adaptée (entraînement progressif à l'effort sur plusieurs semaines) ont fait preuve de leur efficacité et peuvent être organisés dans des structures déjà existantes de réhabilitation respiratoire ou cardiaque, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indication.(116)

4.3 Prise en charge spécifique selon le symptôme :

a) Dyspnée

Un traitement par spray inhalateur ou corticothérapie est uniquement indiqué en cas de pathologie respiratoire documentée. La physiothérapie respiratoire avec réadaptation

progressive ainsi que des exercices de respiration diaphragmatique/cohérence cardiaque sont utiles dans le traitement de la dyspnée post-COVID. Un traitement pour la rééducation dans le cas de syndrome d'hyperventilation est aussi préconisé, ainsi qu'un traitement de logopédie ou de physiothérapie respiratoire dans les cas de toux persistante ou de quintes incontrôlables.

b) Dysautonomie

Le traitement repose essentiellement sur des mesures non pharmacologiques :

- Expliquer au patient ses symptômes et le rassurer.
- Eviter les facteurs d'exacerbation : se lever rapidement, la déshydratation, station debout prolongée, les environnements chauds (par exemple douche chaude).
- S'assurer d'un apport hydrique important (2 à 3 l/j en évitant la caféine et l'alcool) et augmenter l'apport sodé journalier de 6 g (1-2 cuillères à cafés) de sel en dehors de l'hypertension, l'insuffisance cardiaque ou rénale pour éviter l'hypovolémie.
- Fractionner les repas pour éviter la vasodilatation splanchnique (surtout si hypotension postprandiale).
- Réaliser des manœuvres de contractions isométriques des membres inférieurs durant deux minutes avant de se lever.
- Conseiller un exercice physique alternant aérobie et résistance en position allongée au moins au début.
- Porter une gaine abdominale ou des collants de contention remontant jusqu'à la taille.
- En présence d'une HTA associée, éviter les diurétiques et les bêta-bloquants, et privilégier les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone, plutôt le soir.

- En cas de tachycardie au repos > 95 c/mn : Proposer des béta-bloquants à faible dose en prise nocturne (symptômes survenant plus la nuit)

En cas de troubles dysautonomiques qui persistent au-delà de 6 mois, un avis cardiologique est recommandé.

c) Asthénie

Prise en charge thérapeutique Il n'existe aucun traitement spécifique de l'asthénie au cours du COVID long. La prise en charge thérapeutique se base sur l'écoute, la kinésithérapie douce, la réadaptation à l'effort avec une reprise progressive des activités quotidiennes.

L'objectif de la prise en charge devrait être une atténuation de l'impact des symptômes ainsi qu'une reprise progressive de différentes activités

La thérapie comportementale et cognitive peut être bénéfique. Par ailleurs il est conseillé au patient d'avoir une alimentation équilibrée, de respecter le rythme veille-sommeil, d'arrêter l'alcool et le tabac et de limiter les excitants.

Elle obéit aux mêmes principes que pour les autres symptômes. Elle doit être centrée sur l'écoute, l'empathie, personnalisée en accompagnant la personne à s'autogérer.

Aspects particulièrement important dans le cadre de la fatigue et de la désadaptation à l'effort. L'implication dans cette prise en charge, en plus des professionnels habituels de rééducation et réadaptation, de spécialistes en sciences et techniques des activités physiques et sportives (STAPS) est bénéfique. Elle va être adaptée en fonction de la sévérité des symptômes :

Dans les formes légères :

La prévention de la fatigue repose essentiellement sur le fait de ne pas dépasser brusquement les seuils tolérés pour les différentes activités de la vie quotidienne : apprendre au patient à s'autogérer. - conseiller une activité physique même modérées (en

absence de contre-indication). - prise en charge des autres symptômes pouvant entrainer de la fatigue (dyspnée).

Dans les formes moyennes :

- prescrire une prise en charge kinésithérapique et/ou ergothérapique proche du domicile qu'elle soit en libéral ou dans les structures publiques en précisant bien les objectifs à savoir réadaptation douce, globale et progressive à l'effort musculaire, travail de l'équilibre et de la proprioception et travail de l'autonomie.
- maintenir une activité physique.
- l'intensité de la réadaptation doit être adaptée à la tolérance du patient.
- proposer en parallèle un soutien psychologique si le retentissement de la fatigue sur la vie quotidienne et/ou professionnelle est important (prendre en charge les conduites d'évitement).

Dans les formes sévères :

- En cas de situation complexe ou difficile à gérer par le médecin traitant, un recours aux structures et centres de prise en charge spécialisée s'appuyant sur des services de MPR.

d) Trouble de gout et de l'odorât

La rééducation olfactive est primordiale car cela reste pour le moment le seul traitement ayant prouvé son efficacité lors de prise en charge d'anosmie post virale.

- En cas de persistance d'une perte de l'odorat à 15 jours du début des symptômes,

On propose :

Des lavages de nez au sérum physiologique (préparer chaque jour dans 250 ml de sérum physiologique une dose de Pulmicort® : faire un lavage des fosses nasales tête

penchée en bas et en avant, 125 ml le matin et 125 ml le soir (60 ml matin et soir dans chaque narine).

- Informer et éduquer le patient.
- La rééducation olfactive est à mettre en route le plus rapidement possible. Son principe doit être expliqué au patient afin qu'il y adhère pleinement, avec sa participation active.

La prise en charge doit être adaptée aux objectifs fixés en fonction de l'état du patient, à partir de réévaluations régulières, et en concertation avec le patient. Les techniques enseignées et les conseils prodigués par l'orthophoniste contribuent à autonomiser le patient dans sa vie courante. Cette rééducation doit favoriser l'implication du patient dans sa prise en charge par l'auto-rééducation et l'éducation thérapeutique du patient. Elle doit être répétée 4 à 5 fois par jour, préférentiellement en utilisant des « odeurs » de la vie de tous les jours afin d'éviter les biais liés aux kits commercialisés (Annexe 9). La rééducation concerne aussi l'agueusie.

Cet entrainement peut être fait avec des produits de maison ou des huiles essentielles à sentir 4-6 odeurs, deux fois par jour sur une durée de 15 secondes (odeurs p. ex. : clou de girofle, citronnelle, rose, eucalyptus, café, menthe poivrée). En cas de persistance de symptômes au-delà de 6-8 semaines, un avis spécialisé en ORL est préconisé.(138)

e) CEPHALEES :

Un traitement symptomatique « de crise » peut être proposé en première intention (anti-inflammatoires, dafalgan), cependant, en cas de céphalée invalidante, non soulagée par les antalgiques standard, un traitement de fond, adapté en fonction du type de céphalées, devra être instauré. Un avis neurologique peut être sollicité dans ce cas, ainsi qu'un journal de céphalées pour suivre l'évolution, les facteurs déclencheurs etc.

Traitement intégratif :

L'hypnose, l'acupuncture ou le biofeedback (interaction corps-esprit s'intéressant au contrôle de certaines fonctions du corps pour améliorer sa santé) peuvent être proposés en cas de maux de tête post-COVID. Ces méthodes sont aussi utilisées pour les céphalées de tension hors COVID. Les traitements de la migraine comme les tryptans sont aussi utilisés quand les céphalées post-COVID en remplissent les critères. L'appareil Cefaly (système externe de stimulation des nerfs) indiqué pour les migraines en premier lieu peut être utilisé. Des compléments alimentaires sont à l'étude dans le traitement ou la prévention des céphalées y compris la pétasite (plante médicinale), la riboflavine (vitamine B2) et le magnésium.(138)

f) TROUBLES DE CONCENTRATION

Le médecin et les soignants doivent réaliser une écoute active et garder une attitude empathique. En l'absence d'anomalie à l'examen neurologique et aux échelles de dépistages (MMSE / MoCA), la réassurance est de mise : ces symptômes, bien que incomplètement compris, ne sont pas en lien avec une maladie neurologique (par exemple : maladie neurodégénerative). L'évolution est progressivement et spontanément favorable. Il est cependant important de prendre en charge les symptômes associés pouvant aggraver ou entretenir la symptomatologie tels que les insomnies, la douleur ou un syndrome anxiodépressif.

Un réentrainement cognitif permet aux personnes atteintes de récupérer progressivement leurs fonctions de concentration. Il n'y a pas toujours d'offres de soins pour ce réentrainement mais il peut être réalisé au quotidien avec des tâches progressivement plus intellectuelles tout en respectant sa réserve d'énergie quotidienne. Il peut s'agir de payer des factures, lire 2-3 pages d'un livre, tenir une conversation sur une durée de plus en plus longue, participer à des jeux ludiques qui demandent de la coordination ou de la concentration.

Chez les patients professionnellement actifs, la reprise, progressive si besoin, de leur activité intellectuelle permet un réentrainement cognitif. Chez les patients présentant une fatigabilité importante, il pourra être proposé de fractionner le travail et augmenter également progressivement l'activité (cf. reprise du travail). Une prise en charge multidisciplinaire avec un soutien psychologique est préconisée dans ces cas. Un traitement d'ergothérapie peut être extrêmement utile pour l'adaptation et la gestion du quotidien et de l'impact sur le travail etc. Il reste important de travailler très progressivement sur l'endurance en consolidant d'abord chaque étape avant d'augmenter le temps de concentration nécessaire pour les activités (sociales, professionnelles et autres). (138)

g) TROUBLES DU SOMMEIL

La prise en charge de l'insomnie repose d'abord sur une revue des mesures d'hygiène du sommeil :

1) Éviter les excitants comme les de boissons caféinées (thé, café, soda) dans les 4-6 heures précédant le sommeil, éviter de fumer, l'alcool au repas du soir

2) Éviter les températures extrêmes dans la chambre à coucher

3) Pratiquer une activité physique régulière et lutter contre la clinophilie en préconisant de ne s'allonger dans son lit que pour dormir ou pour les rapports sexuels

4) Privilégier un diner léger

5) Favoriser les activités relaxantes au moins 1 heure avant le coucher

6) Éviter les écrans avant de se coucher et couper les notifications de son téléphone la nuit

7) Garder la chambre à coucher comme espace pour le sommeil (pas de travail dans la chambre à coucher, pas de télévision etc.), garder la chambre à coucher calme et obscure.

En cas de traitement nécessaire pour l'insomnie, en plus des mesures d'hygiène du sommeil, des antihistaminiques ou certains médicaments pourraient être indiqués pour l'insomnie post-COVID.

Des somnifères peuvent aussi être utilisés et une prise en charge de l'insomnie indépendamment du COVID-19 doit être suivie. En présence d'un trouble psychiatrique avéré, selon les mêmes recommandations que hors post-COVID, une approche psychothérapeutique de référence pour le trouble (p.ex. EMDR si trouble de stress post-traumatique ; activation comportementale si épisode dépressif caractérisé), éventuellement en combinaison avec un traitement pharmacologique de fond (p.ex. antidépresseur si trouble de stress post-traumatique ou si épisode dépressif) est indiquée.

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, une consultation de somnologie est indiquée.

Traitement intégratif :

Comme dans les cas d'insomnie hors COVID, les exercices de relaxation ainsi que la méditation pleine conscience ou l'hypnose améliorent le sommeil. La recherche actuelle suggère que l'aromathérapie peut améliorer la qualité du sommeil (lavande, camomille).(138)

h) TROUBLES PSYCHIATRIQUES :

L'exploration des manifestations psychiatriques doit toujours s'inscrire dans une approche intégrative du patient compte tenu de la relation dynamique et bidirectionnelle qui existe entre les symptômes psychiatriques et somatiques. Une attention particulière doit être portée aux symptômes somatoformes (dyspnée rebelle au traitement, douleur thoracique,…) qui sont souvent associés aux symptômes psychiques dans le cadre du long COVID. Une exploration des antécédents psychiatriques, de l'entourage et de la qualité du soutien perçue ainsi que de l'impact sur la vie sociale, professionnelle et familiale doit être effectuée (138).

Une fois le diagnostic posé, et son annonce faite au patient, la psychoéducation doit être incluse dans la prise en charge. La présence des idées suicidaires, qui sont toujours à rechercher activement, car elles peuvent compliquer la symptomatologie anxieuse, dépressive comme le TSPT, constituent des signes de gravité, et doit donner lieu à

l'évaluation du risque de passage à l'acte suicidaire au moyen du RUD (Risque Urgence Dangerosité). Tout au long du suivi, il est important de mesurer l'évolution des symptômes pour lesquels un traitement a été mis en place par des échelles psychométriques adaptées au trouble psychiatrique. Un suivi spécialisé par un psychiatre ou un psychologue est indiqué dans les situations de troubles psychiatriques sévères et/ou en l'absence d'amélioration malgré des mesures thérapeutiques bien conduites. Un suivi de psychiatrie dans le cadre de la consultation post-COVID est particulièrement indiqué pour les formes de troubles psychiatriques atypiques et les troubles à symptomatologie somatique compte tenu de la possibilité d'un travail multidisciplinaire que permet le rôle de psychiatre de liaison.(138)

i) DOULEUR THORACIQUE

Le traitement dépend de la cause sous-jacente et consiste en l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pour les douleurs pariétales, ainsi que de thérapies manuelles et physiothérapie respiratoire dans le cas de contractures des muscles inspiratoires ou du muscle diaphragmatique. Les douleurs d'origine pulmonaires sont traitées selon la cause (épanchement etc.), tout comme les douleurs d'origine digestive (IPP, régime alimentaire).

La péricardite et myocardite sont traitées selon l'avis cardiologique.

Traitement intégratif : Les thérapies manuelles et physiothérapie respiratoire sont recommandées dans le cas de contractures musculaires.(138)

4.4 Traitements émergents

Des essais cliniques explorant l'efficacité de l'oxygène hyperbare du montélukast et de la deupirfénidone pour traiter les affections respiratoires du long covid sont en cours. (139)

Un essai d'exercices respiratoires et de chants est également en cours pour évaluer leur utilité dans l'amélioration des anomalies respiratoires chez les patients atteints du COVID long(139).

Un essai visant à évaluer l'efficacité d'un programme d'exercices de 8 semaines chez les patients souffrant de longue COVID et de fatigue est en cours, la supplémentation en vitamine C peut s'avérer utile dans le traitement de la fatigue chez les patients atteints de COVID depuis longtemps, une revue systématique concluant que la vitamine C intraveineuse à forte dose pourrait être une option de traitement bénéfique. LOVIT-COVID(140) est un essai clinique en cours visant à évaluer les effets de la vitamine C intraveineuse à forte dose sur les patients hospitalisés atteints de covid-19 (141).

Deux essais examinant les effets du nicotinamide riboside, un complément alimentaire, sont en cours dans l'espoir que la molécule réduise les symptômes cognitifs et la fatigue en modulant la réponse pro-inflammatoire(139).

Un essai clinique est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité d'un supplément probiotique pour normaliser la composition du microbiome intestinal et réduire l'inflammation du long COVID. La compréhension des séquelles à long terme de l'infection au covid-19 dans le tractus gastro-intestinal va évoluer, avec des études actuellement en cours qui affecteront par la suite le traitement(142).

D'autres traitements potentiels sont des molécules qui suppriment la réponse inflammatoire intense observée dans le covid-19. Le leronlimab est un anticorps monoclonal qui bloque la fonction de CCL-5. Il s'est avéré efficace et sûr dans le VIH et réduit les taux plasmatiques d'interleukine-6 dans le covid-19. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité du léronlimab post-covid-19(143).

Un autre traitement par anticorps, le tocilizumab, bloque les récepteurs de l'interleukine-6 a montré son efficacité dans un petit essai de patients atteints de covid-19. Des essais pour explorer les effets du tocilizumab sont en cours.(144)

La fonction anti-oxydante et anti-inflammatoire de la mélatonine peut également être utile dans le traitement du long covid. Enfin, des traitements adjuvants, tels que les adaptogènes, sont explorés pour leur efficacité dans le traitement du long covid (145).

LIMITES ET FORCES DE L'ETUDE :

1. Limites de l'étude :

La participation des médecins en cours de formation à notre étude était délibérée et volontaire. Nous supposons donc que les médecins qui se sont sentis plus concernés par le sujet étaient plus disposés à répondre au questionnaire. En revanche, les plus épuisés ou les plus occupés d'entre eux étaient plutôt enclins à décliner cette tâche supplémentaire. Nous supposons aussi que les médecins les moins concernés par le sujet étaient moins motivés par le questionnaire qui leur avait été soumis. Par conséquent, nous ne pouvons éliminer un biais de sélection sur notre échantillon. Il peut aussi exister un biais d'évaluation lié à la collecte des données.

En effet, l'auto questionnaire rempli via internet présente des inconvénients, notamment le manque de franchise, réponses peu approfondies la possibilité de parasitage par des éléments extérieurs, les fautes de frappe, et le déficit d'implication. Enfin, notre

étude ne concerne que des médecins en cours de formation du CHU Mohamed 6 de Marrakech. Ainsi, les données collectées ne peuvent pas être représentatives de toute la population du Maroc. Des études ultérieures comparatives avec d'autres facultés sont, donc, souhaitables et envisageables.

2. Forces de l'étude :

Notre auto-questionnaire déclaratif, renseigné via internet, présente l'avantage d'être plus facile à renseigner et de ne pas influencer les réponses , contrairement à un questionnaire renseigné par un examinateur. L'auto-questionnaire garantit aussi l'anonymat, ce qui encourage les médecins à répondre avec un maximum d'honnêteté et de sincérité. A notre connaissance, il s'agit de la première étude de ce genre à être menée dans notre CHU. Plusieurs aspects du syndrome post COVID-19 de la pandémie ont été étudiés par nous, avec une utilisation des échelles standardisées à l'appui, rendant ainsi probants et fiables nos résultats. Notre recherche pourrait alors servir de base pour des études ultérieures.

RECOMMANDATIONS

- **Qui doit être évalué pour un COVID long ?**

Chez les patients symptomatiques, d'autres affections graves/menaçant le pronostic vital doivent être exclues avant d'envisager le COVID long. Ceux-ci incluent des conditions antérieures négligées ou des complications de la COVID-19 aiguë (par exemple, des événements thromboemboliques, une myopéricardite, une encéphalite). L'investigation pour d'autres conditions doit être guidée par les symptômes, les signes et d'autres tests, effectués à la discrétion du médecin.

Long COVID est un diagnostic d'exclusion.

Dans un premier temps, il est recommandé de recueillir des antécédents cliniques spécifiques pour écarter les conditions sous-jacentes antérieures, ainsi que les causes iatrogènes ou les complications liées à l'épisode aigu. Par conséquent, tout patient présentant des symptômes persistants ou nouveaux qui durent plus de 12 semaines après la COVID-19 aiguë doit être référé aux soins médicaux. Pour les patients présentant des symptômes 4 à 12 semaines après une infection aiguë, l'évaluation doit être envisagée au cas par cas, en fonction de la gravité et de l'évolution des symptômes.

- **Tests sanguins généraux**

Comme recommandé par d'autres lignes directrices les éléments suivants peuvent être envisagés pour les patients symptomatiques en fonction des symptômes : protéine C-réactive, numération globulaire, fonction rénale et tests de la fonction hépatique. Envisager la troponine, la CPK-MB et le peptide natriurétique de type B pour les symptômes cardiaques et effectuer des tests de la fonction thyroïdienne pour exclure une thyroïdite, si suspectée cliniquement.

Pour les patients dont la saturation en oxygène est réduite, les gaz sanguins sont recommandés par certaines directives, bien que les avantages de ce test soient limités. Les **D-dimères ne doivent pas être utilisés chez les patients sans symptômes respiratoires. Les** patients à risque accru de diabète ou d'altération de la glycémie à jeun doivent être surveillés pour la glycémie à jeun et les taux d'hémoglobine glyquée.

- **Quelle évaluation est nécessaire pour les personnes atteintes de longue durée de COVID ?**

Après avoir exclu d'autres conditions, les évaluations suivantes sont suggérées pour les personnes soupçonnées d'avoir un long COVID. Premièrement, l'évaluation doit inclure un

entretien avec le patient pour identifier la gravité des symptômes et leur impact sur la qualité de vie. Les médecins doivent déterminer si une évaluation plus approfondie est nécessaire pour les symptômes qui sont spontanément résolutifs et sans traitement efficace et sûr.

Les recommandations concernant l'évaluation psychologique/psychiatrique dépassent la portée de ces lignes directrices. Néanmoins, les professionnels de la santé doivent être conscients de l'incidence importante des séquelles psychologiques de la COVID-19, quelle que soit leur gravité, et, le cas échéant, orienter les patients vers une évaluation et un traitement.

- **La thromboprophylaxie post-Covid-19 (prolongée) doit-elle être administrée aux patients atteints de COVID-19 ?**

Les preuves sont insuffisantes pour fournir une recommandation pour ou contre l'intervention. Il est conseillé d'effectuer une stratification du risque individualisé du risque d'événements thrombotiques par rapport aux événements hémorragiques. Envisager une prophylaxie anticoagulante prolongée pour les patients présentant un faible risque de saignement et un risque élevé de TEV (malignité active, immobilité, antécédents de TEV, chirurgie majeure récente, thrombophilie).

- **Faut-il proposer une réadaptation physique ou pulmonaire aux patients, et quand ?**

Les preuves sont insuffisantes pour fournir une recommandation pour ou contre l'intervention spécifiquement pour le COVID-19. Aucune donnée concernant le long COVID persistant n'a été identifiée. Jusqu'à ce que de nouvelles preuves s'accumulent, il est

raisonnable que les cliniciens suivent les déclarations de consensus disponibles concernant la réadaptation multidisciplinaire dans la phase post-aiguë.

- **Comment gérer les troubles de l'odorat et du goût ?**

Les preuves sont insuffisantes pour fournir une recommandation pour ou contre toute intervention. En raison de sa simplicité et de sa sécurité, une formation olfactive devrait probablement être proposée à tous les patients. Les médecins doivent discuter de la probabilité d'une guérison spontanée avec les patients, et d'autres interventions ne doivent être suggérées que dans le cadre d'essais cliniques. L'arrêt du tabac doit être recommandé.

- **Comment gérer la fatigue ?**

Un chevauchement clinique a été suggéré entre les longs COVID et les syndromes de fatigue postvirale/encéphalomyélite myalgique postinfectieuse/syndrome de fatigue chronique. Pour ces derniers, diverses interventions ont été proposées

Aucune preuve n'est disponible pour soutenir les interventions de prise en charge de la fatigue chez les patients atteints de longue durée de COVID. L'exercice gradué et la thérapie cognitivo-comportementale sont controversés pour la prise en charge de la myalgie-encéphalomyélite/syndrome de fatigue chronique et doivent être étudiés plus en détail pour les patients atteints de longue COVID avant toute recommandation.

CONCLUSION

La pandémie à coronavirus 2019 (COVID-19) a balayé le monde, provoquant une morbi-mortalité élevée. Les organisations de santé sont débordées par la prise en charge de la maladie aiguë. Néanmoins, les preuves s'accumulent que survivre à la maladie aiguë n'est

pas toute l'histoire, et de nombreux survivants du COVID-19 éprouvent des symptômes et une débilitation continus.

Les études s'accordent à dire que les symptômes à la phase aigüe de l'infection ne constituent pas la seule problématique dans la prise en charge des patients, les personnes guéries continuent de se plaindre d'une multitude de symptômes pendant des mois.

Le COVID Long est une pathologie multi-systémique avec un large éventail d'effets à sur presque tous les systèmes, les manifestations cliniques sont diverses, fluctuantes et variables, l'essoufflement, la fatigue, l'anosmie, l'agueusie et les douleurs articulaires, sont les symptômes les plus fréquemment rapportés. Les données en évolution indiquent une pathogenèse multifactorielle, à savoir l'inflammation, le dysfonctionnement du système nerveux, les lésions endothéliales et la thrombo-embolie comme principaux mécanismes pathogéniques. Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin d'élucider l'incidence, le spectre clinique, la pathogenèse et le pronostic de cette nouvelle entité clinique.

Des études épidémiologiques sont nécessaires sur les facteurs déterminants et prédictifs du syndrome post-COVID-19, et pour identifier à la fois les groupes à risque et les catégories spécifiques qui différencient le syndrome de fatigue chronique, les séquelles multi-viscérales ou le syndrome post-USI du syndrome post-COVID-19 , La recherche au niveau de la population sur le syndrome post-COVID-19 est essentielle pour quantifier le fardeau de la maladie et ses séquelles, mesurer l'impact sur les systèmes de santé publique et la demande de soins, et la nécessité de redistribuer les ressources et de mettre en place des unités de réadaptation spécifiques pour ces patients.

RESUMES

RESUME

Introduction : Le syndrome post-COVID-19 décrivant l'expérience de symptômes persistants après la récupération de la COVID-19 aiguë initiale a récemment attiré une attention accrue étant donné qu'il pourrait être attendu selon les épidémies de coronavirus précédentes. Il a été rapporté que la physiopathologie des syndromes post-viraux implique une interaction complexe entre les charges virales et les réponses immunitaires humorales et cellulaires qui pourraient provoquer des effets immunitaires non immunologiques directs et indirects. Cependant, les connaissances disponibles sur le syndrome post-COVID-19 sont encore faibles et controversées en raison de l'absence d'une définition consensuelle, l'hétérogénéité de la population investiguée et des suivis diagnostiques

Objectifs : Par conséquent, le but de cette étude était de décrire le profil épidémiologique des signes clinique et évolutif des infections SARS-COV 2 dans la population des médecins, ainsi établir la prévalence et l'incidence des symptômes liés au syndrome post-COVID et proposer une conduite à tenir face à cette problématique.

Matériel et méthodes : Etude transversale, à visée descriptive, par le biais d'un auto-questionnaire anonyme, en ligne, auprès des médecins en cours de formation du CHU Mohamed IV .La saisie et l'analyse descriptive des résultats ont été faites sur Excel du logiciel Microsoft Excel 2010®.

Résultats : Sur un échantillon de 170 médecins en cours de formation la moyenne d'âge était de 25ans avec une légère prédominance féminine avec un sex-ratio : 0.53, la majorité 72% des personnels interrogés ne présentaient pas de comorbidités et ayant confirmé leur infection aigue par une PCR respiratoire, la quasi-totalité (97%) avaient présentait un COVID léger dont ils ont bénéficié d'une prise en charge en ambulatoire, les signes fonctionnels de l'épisode aigue était dominé par la triade «asthénie-toux-trouble de l'odorât».

Dans notre série d'étude la prévalence du syndrome post COVID-19 était 53% des personnes interrogées, dont la majorité (62%) avait présenté le syndrome post covid-19 dans un délai entre 4 et 12 semaine, or que 17.5% avait présenté entre 3 et 6mois et 20.6% avait présenté le syndrome post covid-19 plus de 6mois.La notion d'intervalle libre était trouvé dans 75% entre les symptômes initiaux et les symptômes persistant.

L'asthénie était le maître symptôme dans 68.3 %, Les symptômes systémiques neuropsychiatriques étaient les deuxièmes symptômes systémiques les plus courants dominé par l'anosmie dans 47.6 %, suivie par l'agueusie dans 28.6 % des cas des troubles de

concentration étaient rapportés dans 16% des cas et les troubles de sommeil dans 11.1% des cas, la dépression, anxiété et l'irritabilité étaient retrouvées respectivement dans 11.1%, 11.1% et 12.7% des cas et des céphalées étaient présentes dans 11.1% des cas. La symptomatologie respiratoire vient en 3éme rang dominée par la dyspnée dans 23 %, suivie par la toux dans 20.6 % des cas.

L'impact du Covid long sur la vie professionnelle des patients semble être important avec des conséquences non négligeables sur le plan personnel et sociétal.Dans notre série de cas l'arrêt de travail était trouvé dans 54% des cas. L'arrêt de travail était dans la majorité des cas moins de 1 mois (83.3%),

DISCUSSION ET CONCLUSION : Nos résultats rejoignent ceux retrouvés dans la littérature. Malgré la disparité des chiffres, due à la différence des échelles de mesure utilisées, des lieux et de la population des enquêtes, le constat est unanime : Le syndrome post COVID-19 est aussi fréquent chez les patients atteints de COVID-19 à la fois léger et sévère, quelle que soit la gravité des symptômes en phase aiguë.

Dans l'ensemble, le COVID-19 est différent des infections respiratoires classiques et nécessite une surveillance détaillée, même après la guérison. Dans la période post-COVID, les soins de santé doivent être planifiés comme des soins multidisciplinaires pour s'adresser au patient dans sa globalité.

ABSTRACT:

Introduction: The post-COVID-19 syndrome describing the experience of persistent symptoms after recovery from initial acute COVID-19 has recently attracted increased attention as it might be expected based on previous coronavirus outbreaks. It has been reported that the pathophysiology of post-viral syndromes involves a complex interplay between viral loads and humoral and cellular immune responses that could cause direct and indirect non-immunological immune effects. However, the available knowledge on post-COVID-19 syndrome is still poor and controversial due to the lack of a consensus definition, the heterogeneity of the investigated population and the diagnostic follow-ups.

Objectives: Therefore, the aim of this study was to describe the epidemiological profile of the clinical signs and evolution of SARS-COV 2 infections in the physician population, to establish the prevalence and incidence of symptoms related to post-COVID syndrome and to propose a course of action to face this problem.

Material and methods: Cross-sectional study, with a descriptive aim, by means of an anonymous self-questionnaire, on line, with the doctors in training of the CHU Mohamed IV. The seizure and the descriptive analysis of the results were made on Excel of the software Microsoft Excel 2010®.

Results: Out of a sample of 170 doctors in training, the average age was 25 years with a slight female predominance with a sex ratio: 0. 53, the majority 72% of the personnel questioned had no comorbidities and had confirmed their acute infection by a respiratory PCR, almost all (97%) had presented a mild COVID for which they benefited from an ambulatory management, the functional signs of the acute episode were dominated by the triad "Asthenia-Cough-Anosmia".

In our study series, the prevalence of post COVID-19 syndrome was 53% of the persons interviewed, the majority of whom (62%) had presented the post covid-19 syndrome within 4 to 12 weeks, while 17.5% had presented between 3 and 6 months and 20.6% had presented the post covid-19 syndrome for more than 6 months.The notion of a free interval was found in 75% between the initial symptoms and the persistent symptoms.

Asthenia was the main symptom in 68.3%, neuropsychiatric systemic symptoms were the second most common systemic symptoms dominated by anosmia in 47.6%, followed by agueusia in 28.6% of cases, concentration disorders were reported in 16% of cases and sleep disorders in 11.1% of cases, depression, anxiety and irritability were found respectively in

11.1%, 11.1% and 12.7% of cases and headache was present in 11.1% of cases. Respiratory symptoms ranked third, dominated by dyspnea in 23% of cases, followed by cough in 20.6% of cases.

The impact of long Covid on the professional life of the patients seems to be important with significant personal and societal consequences. In our case series, work stoppage was found in 54% of cases. In most cases, the work stoppage was less than 1 month (83.3%),

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our results are consistent with those found in the literature. Despite the disparity of the figures, due to the difference in the measurement scales used, the locations and the population of the surveys, the observation is unanimous: the post COVID-19 syndrome is equally frequent in patients with both mild and severe COVID-19, regardless of the severity of the symptoms in the acute phase.

Overall, COVID-19 is different from classic respiratory infections and requires detailed monitoring even after recovery. In the post-COVID period, health care should be planned as multidisciplinary care to address the whole patient.

مُلَخَّص:

مقدمة: لقدجذبتمتلازمةمابعدكوفيد 19 ،التيتصفتجربةالأعراضالمستمرةبعدالشفاءمنكوفيد 19 الحادالأولي،اهتمامًامتزايدًاموخرًانظرًالأنهقديكونمتوقعًاوفقًّالتفشيفيروسكورونا السابق.
تمالإبلاغعنالفيزيولوجياالمرضيةلمتلازماتمابعدالفيروسلتشملتفاعلًامعقدًابينالأحمالالفيروسيةوالاستجاباتالمناعيةالخلطيةوالخل وية التييمكنأنتثيرتأثيراتمناعية وغيرمناعيةمباشرةوغيرمباشرة. ومعذلك،فإنالمعرفةالمتوفرةحولمتلازمةمابعدكوفيد 19 لاتزالضعيفةومثيرةللجدلبسببعدموجودتعريفتوافقي،وعدمتجانسالسكانالذينتمفحصهموالمتابعةالتشخيصية.

الأهداف:
نتيجةلذلك،كانالهدفمنهذهالدراسةهووصفالصورةالوبائيةللعلاماتالسريريةوالتقدميةلعدوىالسارسفيتعدادالأطباء،وبالتاليتحديدانت شاروحدوثالأعراضالمتعلقةبمتلازمةمابعدكوفيدواقتراحإدارةللتعاملمعها. معهذهالمشكلة.

الموادوالأساليب:
دراسةمقطعية،بهدفوصفي،عنطريقاستبياناذاتيمجهول،عبرالإنترنت،معأطباءتحتالتدريبفيمستشفىمحمدالسادسالجامعي.
تمإدخالالبياناتوالتحليلالوصفيللنتائجعلى.Microsoft Excel 2010

النتائج: علىعينةمكونةمن 170 طبيبًاتحتالتدريب،كانمتوسط العمر 25 عامًامعغلبةطفيفةللإناثمعنسبةالجنس: 0.53 ،ولمتظهرغالبية 72٪منالموظفينالمستجوبينأيأمراضمصاحبةوأكدوإصابتهمبأمراضحادة. منخلالتفاعلالبوليميرازالتنفسيالمتسلسل،كانمعظمهم (97٪) يعانونمنمرضكوفيد - 19 خفيفاستفادوامنهمنعلاجالمرضىالخارجيين،وسيطرتالعلاماتالوظيفيةللحلقةالحادةعلىثالوث " الوهن- السعال- اضطرابحاسةالشم".

فيسلسلةدراساتنا،كانمعدلانتشارمتلازمةمابعدكوفيد 19 53٪منالذينتماستجوابهم،ومعظمهم (62٪) قدممتلازمةمابعدكوفيد - 19 خلالفترةتتراوحبين 4 و 12 أسبوعًا،بينما 17.5٪قدممابين 3 و 6 أشهرو 20.6٪عانوامنمتلازمةمابعدكوفيد 19 لأكثرمن 6 أشهر،وتمالعثورعلىفكرةالفاصلالحرفي 75٪بينالأعراضالأوليةوالأعراضالمستمرة.

كانالوهنهوالعرضالرئيسيفي 68.3٪،وكانتالأعراضالحسية - العصبيةوالنفسيةهيثانيأكثرالأعراضالجهازيةشيوعًاالتييهيمنعليهافقدانالشمفي 47.6٪،تليهافقدانحاسةالذوقفي 28.6٪منالحالات،تمالإبلاغعناضطراباتالتركيزفي 16٪منالحالاتواضطراباتالنومفي 11.1٪منالحالات. تمالعثورعلىالحالاتوالاكتئابوالقلقوالتهيجعلىالتواليفي 11.1٪و 11.1٪و 12.7٪منالحالاتوالصداعكانموجودافي 11.1٪منالحالات. تأتيأعراضالجهازالتنفسيفيالمرتبةالثالثةويغلبعليهاضيقالتنفسبنسبة 23٪،يليهاالسعالفي 20.6٪منالحالات.

يبدوأنتأثيرمرضكوفيد - 19 علىالحياةالمهنيةللمرضىكبيروله عواقبوخيمةعلىالمستويينالشخصيوالمجتمعي. فيسلسلةالحالاتلدينا،تمالعثورعلىإجازةمرضيةفي 54٪منالحالات. كانالتوقفعنالعملفيأغلبالحالاتأقلمنشهر (83.3٪).

المناقشةوالاستنتاج: نتائجناتتفقمعتلكالموجودةفيالأدبيات.

علىالرغممنالتفاوتفيالأرقام،نظرًاللاختلافاتفيمقاييسالقياسالمستخدمة،والمواقعوالسكانفيالمسوح،فإنالاستنتاجبالإجماع:

متلازمةمابعدكوفيد 19 شائعةأيضًافيمرضىكوفيد 19 ،خفيفًاوشديدًا،بغضالنظرعنشدةالأعراضفيالمرحلةالحادة.

بشكلعام،يختلفكوفيد 19 عنالتهاباتالجهازالتنفسيالتقليديةويتطلبمراقبةمفصلة،حتىبعدالشفاء. فيفترةمابعدكوفيد،يجبالتخطيطللرعايةالصحيةعلىأنهارعايةمتعددةالتخصصاتلمخاطبةالمريضككل

ANNEXES

Annexe 1 :

Questionnaire : Le syndrome post-COVID chez les médecins en formation du CHU Mohamed 6 de Marrakech :

1. Statut :

- Médecin Interne.
- Médecin Résident.

1. Sexe:

- Homme
- Femme

3.Âge:

- Entre 21 et 25 ans
- Entre 26 et 30 ans
- Plus de 31 ans

4. Indice de masse corporel :

- Inférieur à 18.5 (maigre)
- Entre 18.5 et 24.9 (Normal)
- Entre 25 et 29.9 (Surpoids)
- Entre 30 et 34.9 (Obésité modéré)
- Entre 35 et 39.9 (Obésité sévère)
- Supérieur à 40 (Obésité morbide)

5. Terrain

- Pas d'antécédent particulier
- Diabète
- Tabgisme
- HTA
- Pathologie cardiaque
- Pathologie pulmonaire
- Pathologie néphrologique
- Terrain atopique
- Pathologie immunologique

- Autre :

6. Avez-vous fait une infection COVID-19 confirmée?

- Oui
- Non

Infection aigue a COVID-19 (Moins de 4 semaines)

7. Comment avez-vous confirmé le diagnostic d'infection COVID-19 ?

- PCR respiratoire
- Scanner thoracique
- Sérologie/Test rapide

8. Comment avez-vous passé votre épisode aigue?

- En ambulatoire.
- Hospitalisation conventionnelle.
- Hospitalisation en unité de soins intensifs.

9. Quels symptômes avez-vous présenté durant l'épisode aigue (Moins de 4semaines) ?

- Asymptomatique
- Asthénie
- Fièvre, frissons
- Dyspnée
- Toux
- Douleurs thoraciques
- Palpitations
- Céphalées
- Troubles de l'odorat
- Troubles du goût
- Acouphènes
- Vertiges
- Myalgie, arthralgie

- Troubles du sommeil (insomnie notamment)
- Irritabilité
- Dépression
- Anxiété
- Douleurs abdominales.
- Nausées, vomissements
- Diarrhée

Autre :

10. Quel protocole thérapeutique avez-vous suivi?

- Pas de prise médicamenteuse
- Traitement symptomatique
- Azythromicine
- Antibiothérapie
- Corticothérapie
- Anticoagulation
- Immunothérapie
- Autre :

11. Quel est le délai entre le début des symptômes et la prise de traitement ?

- Moins de 3 jours
- Entre 3 et 5 jours
- Entre 5 et 12 jours
- Plus de 12 jours
- Vous n'avez pris aucun traitement

12. Avez-vous gardé des symptômes liés au COVID-19 après l'épisode aigue?

- Oui
- Non

Symptômes persistant après l'infection à COVID-19

(Plus de 4 semaines)

13. Quel est le délai entre le début de l'épisode aigue et les symptômes que vous gardez ?

- Entre 4 et 12 semaines
- Entre 3 et 6 mois
- Plus de 6mois

14. Avez-vous un intervalle libre (sans symptômes) entre l'épisode aigue et les symptômes quevous avez gardés?

- OUI
- NON

15. Quels sont les symptômes que vous avez gardés après l'infection aigue à COVID-19?

- Asthénie
- Fièvre
- Frissons
- Dyspnée
- Toux
- Douleurs thoraciques
- Palpitations
- Céphalées
- Troubles de l'odorat
- Troubles du goût
- Troubles de la concentration
- Troubles de la mémoire
- Acouphènes
- Vertiges
- Myalgie
- Arthralgie
- Paresthésies, sensation de brûlures
- Troubles du sommeil (insomnie notamment)

- Irritabilité
- Dépression
- Anxiété
- Douleurs abdominales
- Nausées, Vomissements
- Diarrhée
- Prurit

Autre :

16. Si vous présentez une dyspnée, c'est quoi son grade ?

- Absence de gêne liée au souffle, sauf pour des exercices physiques intenses
- Gêne par l'essoufflement à la marche rapide ou en gravissant une légère colline
- Sur terrain plat, marche plus lentement que les personnes du même âge en raison de l'essoufflement, ou doit s'arrêter pour respirer en marchant à son propre rythme.
- Arrête pour respirer après 100 mètres ou quelques minutes de marche sur terrain plat

- Trop essoufflé pour quitter la maison, ou essoufflement en s'habillant ou se déshabillant

17. Vous sentez fatigué ?

- Moins que d'habitude
- Pas plus que d'habitude
- Plus que d'habitude
- Bien plus que d'habitude

18. Avez-vous besoin de vous reposer plus souvent?

- Moins que d'habitude.

- Pas plus que d'habitude.
- Plus que d'habitude.
- Bien plus que d'habitude.

19. Vous sentez somnolent ?

- Moins que d'habitude.
- Pas plus que d'habitude.
- Plus que d'habitude.
- Bien plus que d'habitude.

20. Avez-vous des difficultés pour commencer des activités?

- Moins que d'habitude.
- Pas plus que d'habitude.
- Plus que d'habitude.
- Bien plus que d'habitude.

21. Manquez-vous d'énergie ?

- Moins que d'habitude
- Pas plus que d'habitude
- Plus que d'habitude
- Bien plus que d'habitude

22. Avez-vous moins de force dans vos muscles ?

- Moins que d'habitude
- Pas plus que d'habitude
- Plus que d'habitude
- Bien plus que d'habitude

23. Vous sentez-vous faible ?

- Moins que d'habitude

- Pas plus que d'habitude
- Plus que d'habitude
- Bien plus que d'habitude

24. Avez-vous des problèmes de concentration ?

- Moins que d'habitude
- Pas plus que d'habitude
- Plus que d'habitude
- Bien plus que d'habitude

25. Avez-vous des problèmes pour réfléchir clairement ?

- Moins que d'habitude
- Pas plus que d'habitude
- Plus que d'habitude
- Bien plus que d'habitude

26. Faites-vous des lapsus lorsque vous parlez ?

- Moins que d'habitude
- Pas plus que d'habitude
- Plus que d'habitude
- Bien plus que d'habitude

27. Avez-vous des difficultés de mémoire ?

- Moins que d'habitude
- Pas plus que d'habitude
- Plus que d'habitude
- Bien plus que d'habitude

28. Avez-vous pris un traitement pour soigner votre COVID persistant ou Covid long :

- Je n'ai pris aucun traitement
- Colchicine

- Aspirine
- AINS
- Corticoïde
- Vitamine
- Autre :

29. Avez-vous déjà fait des séances de rééducation pour votre Covid persistant ou Covid long ?

- Oui
- Non

30. Si oui, laquelle ?

- Kiné respiratoire
- Kiné de reconditionnement à l'effort
- Rééducation gustative
- Autre :

31. Avez-vous cessé votre activité professionnelle à cause de la Covid ?

- Oui
- Non

32. Si Oui, combien de temps?

- < 1 mois
- 1 à 3 mois
- > à 3 mois
- Actuellement en arrêt

ANNEXE 2 :

Echelle de fatigue Chalder :

	Moins que d'habitude	Pas plus que d'habitude	Plus que d'habitude	Bien plus que d'habitude
Symptômes physiques				
Vous sentez-vous fatigué ?				
Avez-vous besoin de vous reposer plus souvent ?				
Vous sentez-vous somnolent, endormi ?				
Avez-vous des difficultés pour commencer des activités ,				
Manquez-vous d'énergie ?				
Avez-vous moins de force dans vos muscles ?				
Vous sentez-vous faible ?				
Symtômes mentaux				
Avez-vous des difficultés de concentration ?				
Avez-vous des problèmes pour réfléchir clairement ?				
Faites-vous des lapsus lorsque vous parlez ?				
Avez-vous des difficultés de mémoire ?				

ANNEXE 3 :

ÉCHELLE DE DYSPNEE MMRC (modified Medical Research Council) :

Grade 0 : Absence de gêne liée au souffle, sauf pour des exercices physiques intenses.

Grade 1 : Gêné par l'essoufflement à la marche rapide ou en gravissant une légère colline.

Grade 2 : Sur terrain plat, marche plus lentement que les personnes du même âge en raison de l'es- soufflement, ou doit s'arrêter pour respirer en marchant à son propre rythme.

Grade 3 : Arrête pour respirer après 100 mètres ou quelques minutes de marche sur terrain plat.

Grade 4 : Trop essoufflé pour quitter la maison, ou essoufflement en s'habillant ou se déshabillant.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization.Naming the Coronavirus Disease (covid-19) and the Virus That Causes It https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it

2. World Health Organization. WHO COVID-19: case definitions: updated in public health surveillance for COVID-19, published 16 December 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [cité 25 avr 2022]. Report No.: WHO/2019-nCoV/Surveillance_Case_Definition/2020.2. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/337834

3. **Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al**. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. avr 2021;27(4):601-15.

4. **Gema L, Sellarés J, Brotons C, Sans Corrales M, Díez Antón J, Blanco Arbués J, et al.** Post-Acute COVID Syndrome (PACS): Definition, Impact and Management. 11 juin 2021 [cité 11 janv 2022]; Disponible sur: http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/178471

5. **Cui J, Li F, Shi ZL.** Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. mars 2019;17(3):181-92.

6. **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.

7. **Wu Y**. Study on Evaluation of Marine Physical Education Curriculum System in the Context of Marine Power. coas. août 2020;115(sp1):259-61.

8. **Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al**. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg Microbes Infect. 28 janv 2020;9(1):221-36.

9. **Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al**. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 13 mars 2020;367(6483):1260-3.

10. **Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q**. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. Rev Med Interne. juin 2020;41(6):375-89.

11. **Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al**. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses. 27 mars 2020;12(4):E372.

12. **Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL.**
Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol. mars 2021;19(3):141-54.

13. **Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al.**
A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 12 mars 2020;579(7798):265-9.

14. **Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al.**
Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature. 9 juill 2020;583(7815):282-5.

15. **de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ.**
SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. août 2016;14(8):523-34.

16. **Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al.**
Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. Cell. mai 2020;181(4):894-904.e9.

17. **Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, et al.**
Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature. 9 juill 2020;583(7815):286-9.

18. **Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al.**
On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. Natl Sci Rev. juin 2020;7(6):1012-23.

19. **Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al.**
Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 16 avr 2020;382(16):1564-7.

20. **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al.** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. mai 2020;581(7809):465-9.

21. **Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al.**
Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA [Internet]. 11 mars 2020 [cité 31 déc 2021]; Disponible sur: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997

22. **Lamers MM, Beumer J, Vaart J van der, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al.**
SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science [Internet]. 3 juill 2020 [cité 30 déc 2021]; Disponible sur: https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abc1669

23. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al.
Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ. 21 avr 2020;m1443.

24. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation summary updated April 19, 2020 [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/87026

25. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al.
Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 17 mars 2020;323(11):1061-9.

26. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al.
A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 12 mars 2020;579(7798):270-3.

27. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E.
The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. Antiviral Research. 1 avr 2020;176:104742.

28. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT,
Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 16 avr 2020;181(2):281-292.e6.

29. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R.
COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of Advanced Research. 1 juill 2020;24:91-8.

30. Finlay BB, McFadden G.
Anti-Immunology: Evasion of the Host Immune System by Bacterial and Viral Pathogens. Cell. 24 févr 2006;124(4):767-82.

31. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al.
Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Immunity. juin 2020;52(6):910-41.

32. Commins SP, Borish L, Steinke JW.
Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 févr 2010;125(2, Supplement 2):S53-72.

33. **Versteeg GA, Bredenbeek PJ, van den Worm SHE, Spaan WJM.**
Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. Virology. 25 avr 2007;361(1):18-26.

34. **Hu Y, Zeng Z, Wang B, Guo S.**
Trans-caryophyllene inhibits amyloid β (Aβ) oligomer-induced neuroinflammation in BV-2 microglial cells. International Immunopharmacology. oct 2017;51:91-8.

35. Barber GN. STING: infection, inflammation and cancer. Nat Rev Immunol. déc 2015;15(12):760-70.

36. **Minakshi R, Padhan K, Rani M, Khan N, Ahmad F, Jameel S.**
The SARS Coronavirus 3a Protein Causes Endoplasmic Reticulum Stress and Induces Ligand-Independent Downregulation of the Type 1 Interferon Receptor. Ahmed N, éditeur. PLoS ONE. 17 déc 2009;4(12):e8342.

37. **Canton J, Fehr AR, Fernandez-Delgado R, Gutierrez-Alvarez FJ, Sanchez-Aparicio MT, García-Sastre A, et al.**
MERS-CoV 4b protein interferes with the NF-κB-dependent innate immune response during infection. PLOS Pathogens. 25 janv 2018;14(1):e1006838.

38. **Angeletti S, Benvenuto D, Bianchi M, Giovanetti M, Pascarella S, Ciccozzi M.**
COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. Journal of Medical Virology. 2020;92(6):584-8.

39. **Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al.**
A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature. 16 juill 2020;583(7816):459-68.

40. **Zhou P, Tachedjian M, Wynne JW, Boyd V, Cui J, Smith I, et al.**
Contraction of the type I IFN locus and unusual constitutive expression of *IFN-α* in bats. Proc Natl Acad Sci USA. 8 mars 2016;113(10):2696-701.

41. **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.**
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. févr 2020;395(10223):497-506.

42. **Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al.** Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell. mai 2020;181(5):1036-1045.e9.

43. **Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al.** Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science. 7 août 2020;369(6504):718-24.

44. **Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al.** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. mars 2020;395(10229):105462.

45. **Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al.** Up-regulation of IL-6 and TNF-α induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-κB pathway. Virus Research. sept 2007;128(1-2):1-8.

46. **Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al.** Modulation of TNF- -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- production and facilitates viral entry. Proceedings of the National Academy of Sciences. 3 juin 2008;105(22):7809-14.

47. **Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ.** COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. mars 2020;395(10229):1033-4.

48. **Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al.** Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. Cell Host & Microbe. févr 2016;19(2):181-93.

49. **Boudewijns R, Thibaut HJ, Kaptein SJF, Li R, Vergote V, Seldeslachts L, et al.** STAT2 signaling as double-edged sword restricting viral dissemination but driving severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters [Internet]. Microbiology; 2020 avr [cité 1 janv 2022]. Disponible sur: http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.23.056838

50. **Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al.** Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. Cell Host Microbe. 10 juin 2020;27(6):883-890.e2.

51. **Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al.** SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial

Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. Cell. mai 2020;181(5):1016-1035.e19.

52. **Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al.**
Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 30 avr 2020;382(18):1708-20.

53. **Mesev EV, LeDesma RA, Ploss A.**
Decoding type I and III interferon signalling during viral infection. Nat Microbiol. juin 2019;4(6):914-24.

54. **Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C.**
The protein expression profile of ACE2 in human tissues. Mol Syst Biol. 26 juill 2020;16(7):e9610.

55. **Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al.** Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Annals of Internal Medicine. 18 août 2020;173(4):268-77.

56. **Zhang Q, Cong M, Wang N, Li X, Zhang H, Zhang K, et al.**
Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender. Medicine (Baltimore). 19 oct 2018;97(42):e12917.

57. **Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al.**
Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The Lancet Respiratory Medicine. avr 2020;8(4):420-2.

58. **Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al.**
Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chinese Medical Journal. 5 mai 2020;133(9):1039-43.

59. **Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al.**
SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. The Lancet. mai 2020;395(10235):1517-20.

60. **Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al.**
Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 26 mai 2020;323(20):2052-9.

61. **Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, et al.**
COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. J Clin Transl Hepatol. 28 mars 2020;8(1):18‑24.

62. **Ye Q, Wang B, Zhang T, Xu J, Shang S.**
The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 1 août 2020;319(2):G245‑52.

63. **Li YC, Bai WZ, Hashikawa T.**
The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. Journal of Medical Virology. 2020;92(6):552‑5.

64. **Mizuiri S, Ohashi Y.**
ACE and ACE2 in kidney disease. World Journal of Nephrology. 6 févr 2015;4(1):74‑82.

65. **Chigr F, Merzouki M, Najimi M.**
Comment on "The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients". Journal of Medical Virology. 2020;92(7):703‑4.

66. **Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al.**
Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA. 28 avr 2020;323(16):1612‑4.

67. **Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al.**
Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney International. 1 mai 2020;97(5):829‑38.

68. **Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, et al.**
Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China [Internet]. 2020 mars [cité 2 janv 2022] p. 2020.03.04.20030395. Disponible sur: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20030395v1

69. **Ransick A, Lindström NO, Liu J, Zhu Q, Guo JJ, Alvarado GF, et al.**
Single Cell Profiling Reveals Sex, Lineage and Regional Diversity in the Mouse Kidney. Dev Cell. 4 nov 2019;51(3):399‑413.e7.

70. **Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al.**
Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney International. juill 2020;98(1):219‑27.

71. Aghagoli G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW.
Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. Journal of Cardiac Surgery. 2020;35(6):1302-5.

72. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al.
Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiology. 1 juill 2020;5(7):802-10.

73. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al.
Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-8.

74. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM.
Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol. 1 sept 2010;47(3):193-9.

75. Chhabra KH, Chodavarapu H, Lazartigues E.
Angiotensin converting enzyme 2: A new important player in the regulation of glycemia. IUBMB Life. 2013;65(9):731-8.

76. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C.
Relationship Between Hyperglycemia and Infection in Critically Ill Patients. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 2005;25(7):963-76.

77. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S.
COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. American Journal of Clinical Pathology. 5 mai 2020;153(6):725-33.

78. Bouaziz J d., Duong T a., Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al.
Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020;34(9):e451-2.

79. Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F.
Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. American Journal of Ophthalmology Case Reports. 1 sept 2020;19:100735.

80. Griffin DO, Brennan-Rieder D, Ngo B, Kory P, Confalonieri M, Shapiro L, et al.
The Importance of Understanding the Stages of COVID-19 in Treatment and Trials. AIDS Rev. 8 févr 2021;23(1):40-7.

81. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al.
Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 15 févr 2020;395(10223):507-13.

82. Tay HS, Harwood R.
Atypical presentation of COVID-19 in a frail older person. Age Ageing. 1 juill 2020;49(4):523-4.

83. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al.
SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 23 avr 2020;382(17):1663-5.

84. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 10 févr 2020;41(2):145-51.

85. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al.
Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. Am J Gastroenterol. mai 2020;115(5):766-73.

86. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al.
Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. N Engl J Med. 11 juin 2020;382(24):2372-4.

87. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al.
COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. J Interv Card Electrophysiol. nov 2020;59(2):329-36.

88. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J.
Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. mai 2020;46(5):846-8.

89. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al.
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. mars 2020;395(10229):1054-62.

90. Polat V, Bostancı Gİ.
Sudden death due to acute pulmonary embolism in a young woman with COVID-19. J Thromb Thrombolysis. juill 2020;50(1):239-41.

91. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V, et al.
Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. Heart. sept 2020;106(17):1324-31.

92. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al.
Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology. 1 juin 2020;77(6):683-90.

93. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al.
Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Lancet Psychiatry. oct 2020;7(10):875-82.

94. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al.
Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. août 2020;277(8):2251-61.

95. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S.
Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol. mai 2020;19(5):383-4.

96. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al.
Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. sept 2020;19(9):767-83.

97. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al.
Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol. 1 mai 2020;138(5):575-8.

98. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R.
Retinal findings in patients with COVID-19. Lancet. 23 mai 2020;395(10237):1610.

99. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al.
Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. J Am Soc Nephrol. juin 2020;31(6):1157-65.

100. **Fernandez-Nieto D, Ortega-Quijano D, Jimenez-Cauhe J, Burgos-Blasco P, de Perosanz-Lobo D, Suarez-Valle A, et al.**
Clinical and histological characterization of vesicular COVID-19 rashes: a prospective study in a tertiary care hospital. Clin Exp Dermatol. oct 2020;45(7):872-5.

101. **Dennie C.**
Déclaration de consensus de la CSTR et de la CAR au sujet de l'imagerie thoracique dans les cas suspectés ou confirmés de COVID-19. 2020;26.

102. **Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA.**
The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. J Clin Med. 24 avr 2020;9(4):1225.

103. **Helmy YA, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA**.
The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. J Clin Med. 24 avr 2020;9(4):E1225.

104. Organisation mondiale de la Santé. Tests diagnostiques pour le dépistage du SARS-CoV-2 : orientations provisoires, 11 septembre 2020 [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2020 [cité 3 janv 2022]. Report No.: WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.6. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/335724

105. **Weiss A, Jellingsø M, Sommer MOA.**
Spatial and temporal dynamics of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. EBioMedicine. août 2020;58:102916.

106. **Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al.**
Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. août 2020;296(2):E32-40.

107. **Smyrlaki I, Ekman M, Lentini A, Rufino de Sousa N, Papanicolaou N, Vondracek M, et al.**
Massive and rapid COVID-19 testing is feasible by extraction-free SARS-CoV-2 RT-PCR. Nat Commun. 23 sept 2020;11(1):4812.

108. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance, 11 September 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [cité 3 janv 2022].

109. Organisation mondiale de la Santé. Dépistage en laboratoire du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) : lignes directrices provisoires [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2015 [cité 3 janv 2022]. Report No.: WHO/MERS/LAB/15.1. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/185295

110. Organisation mondiale de la Santé. Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations provisoires, 27 mai 2020 [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2020 [cité 4 janv 2022]. Report No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/handle/10665/332437

111. Manuel-Procédures_version prefinale-1 (1).pdf(Shared)- Adobe Document Cloud [Internet]. [cité 26 janv 2022]. Disponible sur: https://acrobat.adobe.com/link/track?uri=urn%3Aaaid%3Ascds%3AUS%3A03fe06a6-c45a-319a-9cc1-51d219c5fec0&fbclid=IwAR2Ho_KYx3havC_djHy4pXifdGAXvpwYJwAqHvYdl6i_Hw5rqRGqEQ2KxAs#pageNum=16

112. Mahase E. Covid-19: What do we know about « long covid »? BMJ. 14 juill 2020;370:m2815.

113. **Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L.** Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ. 11 août 2020;370:m3026.

114. **Maltezou HC, Pavli A, Tsakris** A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. Vaccines. mai 2021;9(5):497.

115. **Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA.** Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. Open Forum Infect Dis. 21 oct 2020;7(12):ofaa509.

116. **Salmon céron D, Davido B, Tubiana R, Linard F, Turgis CT, Oustric P, et al.** Les formes prolongées de la COVID-19 ou COVID long : formes cliniques et prise en charge. Médecine et Maladies Infectieuses Formation. 1 janv 2022;1(1):24-33.

117. Becker RC. COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training. J Thromb Thrombolysis. 1 avr 2021;51(3):587-94.

118. **Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA.** Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. Open Forum Infect Dis. 21 oct 2020;7(12):ofaa509.

119. **Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL.**
Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. International Journal of Environmental Research and Public Health. janv 2021;18(5):2621.

120. **B O, C L, Tc H, A O, S K, M L, et al.**
A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). Clinical reviews in allergy & immunology [Internet]. 20 févr 2021 [cité 6 févr 2022]; Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609255/

121. **Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al.**
Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. Ecancermedicalscience. 2020;14:1022.

122. **Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB**. Post-COVID-19 Syndrome. Nursing Research. avr 2022;71(2):164-74.

123. Castanares-Zapatero D, Chalon P. Pathophysiology of Long COVID: a preliminary report. :56.

124. **Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, dos Santos Freitas A, et al.**
Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. Viruses. avr 2021;13(4):700.

125. **Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P**. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. BMJ. 26 juill 2021;374:n1648.

126. **Maaroufi Y**.
Le Haut-Commissariat au Plan Publie « La femme Marocaine en chiffres : 20 ans de progrès » [Internet]. Site institutionnel du Haut-Commissariat au Plan du Royaume du Maroc. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: https://www.hcp.ma/Le-Haut-Commissariat-au-Plan-Publie-La-femme-Marocaine-en-chiffres-20-ans-de-progres_a2759.html

127. **Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al.**
Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. BMJ Open. 1 mars 2021;11(3):e048391.

128. **Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al.**
Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. Journal of Infection. 1 mars 2021;82(3):378-83.

129. **Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al.** Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. The Lancet Regional Health - Europe. 1 juill 2021;6:100122.

130. **Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al.** Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? **ERJ** Open Res. oct 2020;6(4):00542-2020.

131. **Carfì A, Bernabei R, Landi F,** **f**or the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 11 août 2020;324(6):603-5.

132. **Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, Kaya G, Kaplan B, Kacar D, et al.** Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. Journal of Medical Virology. 2021;93(12):6566-74.

133. **Cénat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK, Noorishad PG, Mukunzi JN, McIntee SE, et al.** Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Research. 1 janv 2021;295:113599.

134. **Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al.** Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. J Med Virol. févr 2021;93(2):1013-22.

135. **Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al.** Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect. déc 2020;81(6):e4-6.

136. **Venturelli S, Benatti SV, Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G, et al.** Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. Epidemiol Infect. 19 janv 2021;149:e32.

137. **Marone Diop I, Kokkinakis I, Wenker Dabiri C, De Vallière S, Cornuz J, Favrat B.** Prise en charge des patients avec Covid long : illustration par des cas cliniques. Revue Médicale Suisse. 2021;17(758):1915-21.

138. **Laëtitia LG.** Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : Symptômes prolongés à la suite d'une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. 2021;29.

139. Omran HM, Almaliki MS.
Influence of NAD+ as an ageing-related immunomodulator on COVID 19 infection: A hypothesis. J Infect Public Health. sept 2020;13(9):1196-201.

140. Lamontagne F.
Lessening Organ Dysfunction With VITamin C - COVID [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 janv [cité 21 avr 2022]. Report No.: NCT04401150. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04401150

141. Vollbracht C, Kraft K.
Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. Nutrients. 31 mars 2021;13(4):1154.

142. Dhody K, Pourhassan N, Kazempour K, Green D, Badri S, Mekonnen H, et al.
PRO 140, a monoclonal antibody targeting CCR5, as a long-acting, single-agent maintenance therapy for HIV-1 infection. HIV Clin Trials. juin 2018;19(3):85-93.

143. Patterson BK, Seethamraju H, Dhody K, Corley MJ, Kazempour K, Lalezari J, et al. CCR5 inhibition in critical COVID-19 patients decreases inflammatory cytokines, increases CD8 T-cells, and decreases SARS-CoV2 RNA in plasma by day 14. Int J Infect Dis. févr 2021;103:25-32.

144. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al.
Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences. 19 mai 2020;117(20):10970-5.

145. Bahrampour Juybari K, Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings. Virus Res. 2 oct 2020;287:198108.

كليـــــــة الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD
MARRAKECH

قسم الطبيب

أقْسِمبِاللهالعَظِيم

أنأراقبَاللهفيمهْنَتِي.

وأنأصُونَحياةالإنسانفيكآفّةِأطوَارهَافيكلالظروف

والأحَوالباذلاوسْعِيفيإنقاذهامِنالهَلاكِوالمرَضِ

والألَموالقَلَق.

وأنأحفَظَلِلنَاسِكلرَامَتهُم،وأسْترعَوْرَتهُم،وأكتمَسِرَّهُمْ.

وأنأكونَعَلىالدوَاممنوسائِلرحمةالله، باذلا

رعَايَتيالطبيةللقريبوالبعيد،للصالحوالطالح،والصديقوالعدو.

وأنأثابرعلىطلبالعلم،وأسَخِّرَهلِنَفْعِالإِنْسَانلاأذَاه.

وأنأُوَقّرَمنعَلَّمَني،وأُعَلّمَمَنْيَصْغرَني،وأكونأخالِكُلِّزَميلِفيالمِهنَةِالطِّبِّيَةمُتعَاونِينَعَلىالبرِّوالتقوى.

وأنتكونحياتيمِصْدَاقإيمَانيفيسِرّيوَعَلانيَتي،نَقِيَّةمِمّايُشينهَاتجَاهَ

اللهوَرَسُولِهِوَالمؤمِنين.

واللهعلىماأقولشهيد

سنة 2022 أطروحةرقم165

متلازمة ما بعد كوفيد 19عند مهني الصحة

الأطروحة

قدمتونوقشتعلانيةيوم/2022/05/25

منطرف

السيد :صلاح الدين القدوري

المزداد في1996/12/14ب بني ملال

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

لنيلشهادةالدكتوراهفيالطب

الكلماتالأساسية:

كوفيد 19 - كوفيد مطول – سارس كوفيد 2 المغرب – متلازمة ما بعد الفيروس

اللجنة

السيد	**م.أ. السمكاوي** أستاذفي الإنعاش والتخدير	**الرئيس**
السيد	**ت. أبو الحسن** أستاذفي الإنعاش والتخدير	**المشرف**
السيد	**ي.يونس** أستاذفي الإنعاش والتخدير	**الحكام**
السيد	**هـ.النجمي** أستاذفي الإنعاش والتخدير	