



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

Année 2022

Thèse N° 311

Evolution de la Covid-19 en fonction du statut vaccinal au cours de la 3ème vague épidémique

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/11/2022

PAR

M. Mohamed SAFAR

Né Le 24 Février 1997 à Essaouira

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Covid-19 – SARS-CoV-2 – Evolution – Sévérité – Vaccination – Efficacité

JURY

M.	M. ZYANI	PRESIDENT
	Professeur de Médecine Interne	
M.	H. QACIF	RAPPORTEUR
	Professeur de Médecine Interne	
M.	S. KADDOURI	} JUGES
	Professeur de Médecine Interne	
M.	H. JANAHA	
	Professeur de Pneumo-phtisiologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31





Serment d'hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

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

ADMINISTRARATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

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

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

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

Professeurs Agrégés

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

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

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio- organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	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 HANCI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie

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

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



DÉDICACES





À ALLAH,

*Le tout Puissant, le très Haut, le très Grand L'Omniscient,
et le très Miséricordieux,
Qui m'a donné la volonté et le courage, ainsi que l'audace pour
dépasser toutes les difficultés pour l'achèvement de ce travail,
Je vous dois ce que je suis devenu,
Louanges et remerciements.*

الحمد لك ربي حتى ترضى ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضا.

A mes très chers parents

*A ceux qui m'ont indiqué la bonne voie et la volonté.
 Vos soutiens moraux et vos amours, m'ont permis de franchir les étapes
 difficiles de ma vie et de mes études.*

*Par votre confiance permanente, vous avez toujours été patients et
 compréhensifs avec moi. Malgré toutes les difficultés qu'ont pu
 représenter ces longues études, vous m'avez toujours facilité ce parcours,
 au prix de nombreux efforts.*

*Il me sera impossible de rendre tout ce que vous m'avez offert. Rien
 n'aurait été possible sans vous. J'en suis conscient et très reconnaissant.*

*À ma mère **Latifa KHANGUI**, A une personne qui m'a tout donné
 sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur,
 l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Ton affection
 me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours
 été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Je te
 remercie du plus profond de mon cœur pour tous tes sacrifices et tes
 efforts.*

*Merci d'avoir été ce puits inépuisable d'amour. Merci de m'avoir
 aidée à trouver mon chemin. Merci pour ton temps, tes conseils et pour
 tous tes sacrifices. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un
 témoignage de ma gratitude et de toute mon affection. Puisse Dieu tout
 puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin
 que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*À mon père **Ali SAFAR**, Tous les mots du monde ne sauraient
 exprimer l'immense amour que je ressens envers toi, ni la profonde
 gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu
 n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondés en moi et réalisé
 aujourd'hui l'un de tes rêves les plus précieux. Je te rends hommage par
 ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon
 respect infini.*

*Que dieu le tout puissant puisse vous préserver, vous accorder une
 longue vie pleine de bonheur et de paix.*

*À ma chère sœur **Bouchra** et mon cher frère **Mortada**,*

*Pour votre amour et attention. Je vous dédie ce travail en
 témoignage de ma profonde affection et mon attachement en vous
 souhaitant beaucoup de bonheur, de santé, de prospérité et de réussite.
 Que Dieu nous unisse pour toujours. Je vous aime énormément.*

*À la mémoire de mes grands-pères Lhaj Ahmed SAFAR,
Mohammed KHLANGUI*

*Vous étiez toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie
aujourd'hui ce travail. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa
sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

À ma grande famille

*En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.
J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes
sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, le
respect que je porte à votre égard et soit la preuve du désir que j'aie
depuis toujours pour vous honore*

*À mes très chers amis Idriss Ehlali, Mohamed amine Najim,
Othmane Semlali, Mohamed Amine El Amghari, Hamza Mahboub,
Oussama Hannad, Amine Hafidi, Abou Dia, Amine Jabrane,
Abdelmonim Driouch, Mounir El Hadrani, Mounir Mchennec.*

*Vous représentez pour moi ma deuxième famille, aucun mot ne
pourra exprimer l'amour et le respect que j'ai pour chacun de vous, ni
pouvoir vous remercier pour votre présence dans ma vie, votre soutien et
vos encouragements.*

*Je vous remercie très chaleureusement pour tous les bons moments
passés ensemble, pour toutes ces années de labeur et de persévérance qui
nous ont unis encore plus.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de la puissante et longue
amitié qui nous uni en vous souhaitant une vie pleine de bonheur, santé
et réussite ainsi qu'une carrière médicale des plus merveilleuses.*

Je vous aime du fond de mon cœur.

*À Professeur CHAHBI Zakaria,
Professeur assistant en Maladies Infectieuses à l'hôpital militaire
Avicenne de Marrakech,*

*Nous vous sommes très reconnaissant professeur, pour votre
guidance et votre aide dans l'élaboration de ce travail, votre patience,
votre disponibilité, et pour avoir consacré à ce travail une partie de
votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.*

*Je vous prie, cher professeur, d'accepter le témoignage de mes
sincères remerciements.*

*À tous ceux qui m'ont transmis leur savoir depuis ma naissance
jusqu'à ce jour.*

*À toute personne qui a contribué de près ou de loin pour la
réalisation de ce travail et tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de
citer.*



REMERCIEMENTS



*À notre maître et président de thèse : Professeur ZYANI
Mohammad. Professeur et chef de service de Médecine interne à l'hôpital
militaire Avicenne de Marrakech*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider le jury de cette thèse. Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement et encadrement lumineux durant nos années d'études. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Nous vous prions de bien vouloir, cher Maître, accepter le témoignage de notre profonde reconnaissance pour le grand honneur que vous nous faites en présidant notre thèse.

*À notre maître et rapporteur de thèse Professeur QACIF Hassan.
Professeur de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne de
Marrakech*

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Vous m'avez consacré votre temps précieux et votre aimable sollicitude, sans réserve. Vous m'avez toujours reçu avec beaucoup de gentillesse et avec spontanéité. Je voudrais être digne de la confiance que vous m'avez accordée. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines et votre modestie vous valent l'admiration et le respect de tous. Quels que soient les mots utilisés, je ne saurais vous exprimer suffisamment mes remerciements et mon témoignage de ma profonde estime, ma haute considération et ma très haute admiration.

*À notre maître et juge de thèse : Professeur KADDOURI Saïd.
Professeur Agrégé de médecine interne A l'hôpital militaire Avicenne de
Marrakech*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous accorder en
acceptant de juger ce travail, Votre compétence et votre conscience
professionnelle ne peuvent que susciter notre admiration et notre respect,
Veuillez trouver ici l'expression de notre grand respect et notre haute
considération*

*À notre maître et juge de thèse : Professeur JANAH Hicham.
Professeur Agrégé de pneumo-phthiologie A l'hôpital militaire Avicenne
de Marrakech*

*Nous vous sommes très reconnaissant professeur, pour avoir
accepté, avec gentillesse et bienveillance, d'examiner ce travail, et pour
l'honneur que vous nous avez fait de bien vouloir siéger parmi notre jury
de thèse. Qu'il nous soit permis, chère maître, de vous exprimer toute
notre gratitude et notre profonde admiration.*



*LISTE DES FIGURES
ET TABLEAUX*



Liste des figures

- Figure 1** : Répartition par nombre et pourcentage des cas diagnostiqués par semaine
- Figure 2** : Répartition des patients selon le sexe
- Figure 3** : Répartition des patients selon les tranches d'âge
- Figure 4** : Répartition des comorbidités des patients
- Figure 5** : Antécédents et nombres d'épisodes de COVID antérieurs
- Figure 6** : Délai entre le dernier épisode et l'infection actuelle
- Figure 7** : Répartition des patients selon le statut vaccinal
- Figure 8** : Répartition des patients complètement vaccinés selon le schéma vaccinal
- Figure 9** : Répartition des patients incomplètement et non vaccinés selon le schéma vaccinal
- Figure 10** : Répartition des patients selon le sexe et le statut vaccinal
- Figure 11** : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le statut vaccinal
- Figure 12** : Répartition des patients selon les comorbidités et le statut vaccinal
- Figure 13** : Répartition des types des vaccins de la 1^{ère} dose des patients complètement vaccinés
- Figure 14** : Répartition des types des vaccins de la 2^{ème} dose des patients complètement vaccinés
- Figure 15** : Répartition des types des vaccins de la 3^{ème} dose des patients complètement vaccinés
- Figure 16** : Répartition des types des vaccins de la 1^{ère} dose des patients incomplètement vaccinés
- Figure 17** : Répartition des types des vaccins de la 2^{ème} dose des patients incomplètement vaccinés
- Figure 18** : Homogénéité des doses du vaccin des patients complètement vaccinés
- Figure 19** : Homogénéité des doses du vaccin des patients incomplètement vaccinés
- Figure 20** : Évolution globale des patients
- Figure 21** : Répartition des formes non sévères selon la présentation
- Figure 22** : Répartition des forme sévères graves selon la présentation
- Figure 23** : Évolution de la maladie COVID-19 chez les patients complètement vaccinés
- Figure 24** : Présentation et répartition des formes non sévères chez les patients complètement vaccinés
- Figure 25** : Présentation et répartition des formes sévères chez les patients complètement vaccinés
- Figure 26** : Évolution de la maladie COVID-19 chez les patients partiellement ou non vaccinés
- Figure 27** : Présentation et répartition des formes non sévères des patients partiellement ou non vaccinés
- Figure 28** : Présentation et répartition des formes sévères des patients partiellement ou non vaccinés
- Figure 29** : Évolution des cas confirmés COVID-19 et des décès à l'échelle mondiale (Our World in Data)

- Figure 30** : Evolution de la population mondiale complètement vaccinée contre la COVID-19 (Our World in Data)
- Figure 31** : Évolution des cas confirmés COVID-19 et des décès au Maroc (Our World in Data)
- Figure 32** : Évolution des personnes complètement vaccinées contre la COVID-19 au Maroc (Our World in Data)
- Figure 33** : Histoire et chronologie des coronavirus
- Figure 34** : Classification et taxonomie des coronavirus
- Figure 35** : Vue du coronavirus sur microscope électronique (ME) objectivant l'aspect en « couronne »
- Figure 36** : Structure schématisée du virus SARS-CoV-2
- Figure 37** : Architecture et organisation du génome du SARS-CoV-2
- Figure 38** : Comparaison de l'organisation du génome des bêtacoronavirus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS-CoV
- Figure 39** : Variants anciennement préoccupants selon l'OMS
- Figure 40** : Variants préoccupants (VOC) circulants selon l'OMS
- Figure 41** : Variants d'intérêt du SARS-CoV-2 selon l'OMS
- Figure 42** : Origines et réservoirs probables du SARS-CoV-2
- Figure 43** : Transmission aérienne par gouttelettes et aérosols
- Figure 44** : Stabilité du SARS-CoV-2 et SARS-CoV-2 sur les surfaces inanimées
- Figure 45** : Voies de transmission possibles du SARS-CoV-2
- Figure 46** : Rôle de l'ACE2 dans l'infection au SARS-CoV-2
- Figure 47** : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 et cibles possibles des inhibiteurs
- Figure 48** : Phase d'évolution de l'infection à SARS-CoV-2
- Figure 49** : Physiopathologie et organes atteints au cours de l'infection à SARS-CoV-2
- Figure 50** : Manifestations dermatologiques observées au cours de l'infection à SARS-CoV-2
- Figure 51** : Manifestations cutanées associées à la COVID-19
- Figure 52** : Manifestations cliniques les plus fréquentes de la COVID-19
- Figure 53** : Classification clinique des cas selon les Instituts américains de la santé (NIH)
- Figure 54** : Classification clinique des cas selon le Ministère de la Santé du Maroc
- Figure 55** : Manifestations biologiques les plus fréquentes au cours de l'infection à SARS-CoV-2
- Figure 56** : Principe et étapes de la RT-PCR
- Figure 57** : Procédure et étapes du prélèvement d'un échantillon nasopharyngé
- Figure 58** : Étapes du diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 par RT-PCR
- Figure 59** : Tests antigéniques rapides et résultats
- Figure 60** : Représentation schématique du test sérologique rapide du SARS-CoV-2
- Figure 61** : Tests sérologiques rapides du SARS-CoV-2 et différents résultats
- Figure 62** : Cinétique des marqueurs de l'infection à SARS-CoV-2 et moyens diagnostic possibles
- Figure 63** : Résultats typiques de la pneumonie à COVID-19 sur radiographie thoracique standard
- Figure 64** : Images radiologiques les plus fréquentes de l'infection à SARS-CoV-2
- Figure 65** : Images évocatrices de la pneumonie à COVID-19 sur TDM
- Figure 66** : Images évocatrices de la pneumonie à COVID-19 sur TDM

- Figure 67** : Classification de CO-RADS
- Figure 68** : Échelles semi-quantitatives d'évaluation de l'étendue des lésions pulmonaires dues à la COVID-19 par TDM
- Figure 69** : Dispositifs de l'oxygénothérapie conventionnelle
- Figure 70** : Canule nasale à haut débit
- Figure 71** : Dispositifs de la ventilation non invasive
- Figure 72** : Schématisation du circuit de l'ECMO
- Figure 73** : Conditions et doses d'administration des anticoagulants selon le Ministère national de la Santé
- Figure 74** : Protocole national thérapeutique au Maroc contre la COVID-19 version Janvier 2022
- Figure 75** : Étapes du lavage des mains
- Figure 76** : Masque de protection médical
- Figure 77** : Masque de protection FFP
- Figure 78** : Mesures et hygiènes de protection
- Figure 79** : Illustration montrant la distanciation physique
- Figure 80** : Chronologie et histoire de découverte des grands vaccins
- Figure 81** : Principaux techniques utilisées pour le développement du vaccin contre le SARS-CoV-2
- Figure 82** : Phases et étapes de développement des vaccins
- Figure 83** : Vue schématique de la conception et du développement des vaccins à ARNm contre SARS-CoV-2
- Figure 84** : Vue schématique de la conception et du développement des vaccins inactivés contre SARS-CoV-2
- Figure 85** : Vue schématique de la conception et du développement des vaccins à vecteur viral (adénovirus) contre SARS-CoV-2
- Figure 86** : Vue schématique de la conception et du développement du vaccin Novavax contre SARS-CoV-2
- Figure 87** : Les principaux vaccins disponibles dans le monde contre le SARS-CoV-2
- Figure 88** : Affiche de la campagne nationale de vaccination contre la COVID-19
- Figure 89** : Pourcentage de la population totalement vaccinée au Maroc en comparaison à plusieurs pays (Our World in Data)
- Figure 90** : Bulletin officiel du nombre des bénéficiaires de la vaccination anti-COVID-19 jusqu'au 10 Février 2022
- Figure 91** : Estimation initiale de la population cible selon la stratégie de la vaccination
- Figure 92** : Centre de vaccination, vaccinodrome à grande capacité
- Figure 93** : Équipe mobile : Vaccination à domicile
- Figure 94** : Équipe mobile : Vaccination des enfants dans les écoles avant la rentrée scolaire
- Figure 95** : "Liqahcorona.ma", le portail officiel de la campagne de vaccination contre le coronavirus
- Figure 96** : Pass vaccinal forme numérique doté d'un code QR authentique

Liste des tableaux

Tableau I	: Répartition du nombre des cas par semaine
Tableau II	: Répartition des patients selon les tranches d'âge
Tableau III	: Répartition des nombres et pourcentages des comorbidités
Tableau IV	: Statut vaccinal des patients selon les comorbidités
Tableau V	: Corrélation statistique globale du statut vaccinal et l'évolution
Tableau VI	: Corrélation statistique du statut vaccinal et l'évolution selon le sexe
Tableau VII	: Corrélation statistique du statut vaccinal et l'évolution selon la tranche d'âge
Tableau VIII	: Corrélation statistique du statut vaccinal et l'évolution selon les comorbidités
Tableau IX	: Corrélation statistique du statut vaccinal et l'évolution selon le schéma vaccinal
Tableau X	: Efficacité du vaccin contre les formes sévères graves de la maladie
Tableau XI	: Différents vaccins disponibles au Maroc au cours de la pandémie
Tableau XII	: Profil du sexe en comparaison avec la littérature
Tableau XIII	: Profil de l'âge moyen en comparaison avec la littérature
Tableau XIV	: Profil de la tranche d'âge la plus touchée en comparaison avec la littérature
Tableau XV	: Distribution des comorbidités et des antécédents en comparaison avec la littérature
Tableau XVI	: Statut et profil vaccinal en comparaison avec la littérature
Tableau XVII	: Profil évolutif clinique comparé à la littérature
Tableau XVIII	: Résultats analytiques globales de la relation statut vaccinal-évolution clinique comparés à la littérature
Tableau XIX	: Efficacité globale de la vaccination complète comparée à la littérature
Tableau XX	: Efficacité de la vaccination complète selon le sexe comparée à la littérature
Tableau XXI	: Efficacité de la vaccination complète selon la tranche d'âge comparée à la littérature
Tableau XXII	: Efficacité de la vaccination complète selon les comorbidités associées comparée à la littérature



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

ACE	:	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ACE2	:	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ACR	:	American College of Radiology
ADN	:	Acide DésoxyriboNucléique
AEM	:	Agence européenne des médicaments
AFMPS	:	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé en France
AINS	:	Anti- inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	:	Alanine aminotransférase
Ang-I	:	Angiotensine I
ARN	:	Acide ribonucléique
ASAT	:	Aspartate aminotransférase
BiPAP	:	Bilevel Positive Airway Pressure
C3G	:	Céphalosporines de troisième génération
CEPI	:	Coalition for Epidemic Preparedness Innovations
Chloroquine	:	CQ
CIVD	:	Coagulation intravasculaire disséminée
CNHD	:	Canule nasale à haut débit
COVID-19	:	Coronavirus disease 2019
CPA	:	Cellules présentatrices d'antigène
CPAP	:	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	:	Protein C réactive
DSMC	:	Data Safety And Monitoring Committees
ECMO	:	Oxygénation par membrane extracorporelle
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay
EUA	:	Autorisation d'utilisation d'urgence
EUL	:	Autorisation d'utilisation d'urgence
FDA	:	Food and Drug Administration
FFP	:	Filtering facepiece
FiO2	:	Fraction inspirée en Oxygène
Gavi	:	L'Alliance du vaccin
GC	:	Guanine-Cytosine
HBPM	:	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HCoV-229E	:	Human coronavirus 229E

HCoV-HKU1	:	Human coronavirus HKU1
HCoVOC43	:	Human coronavirus OC43
HE	:	Hémagglutinine Estérase
HNF	:	Héparine Non Fractionnée
HTA	:	Hypertension artérielle
Hydroxychloroquine	:	HCQ
ICTV	:	International Committee on Taxonomy of Viruses
IDM	:	Infarctus du myocarde
IFN	:	Interférons
Ig	:	Immunoglobuline
IL	:	Interleukine
IMC	:	Indice de Masse Corporelle
LDH	:	Lactate déshydrogénase
MERS-CoV	:	Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
nCoV-2019	:	Nouveau Coronavirus 2019.
NIH	:	National Institutes of Health
NL63	:	Human coronavirus NL63
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
ORF	:	Open Reading Frame
ORL	:	Oto-Rhino-Laryngé
PaCO2	:	Pression partielle de dioxyde de carbone
PaO2	:	Pression partielle d'oxygène
PEP	:	Pression expiratoire positive
pH	:	Potentiel hydrogène
Pp1a	:	Protein phosphatase-1 α
Pp1ab	:	Protein phosphatase-1 α b
RBD	:	Receptor Binding Domain
RT-PCR	:	Reverse Transcription-Polymerase chain reaction
SARS-CoV-2	:	Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2
SDRA	:	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SpO2	:	Saturation pulsée en oxygène
SRAA	:	Système rénine-angiotensine-aldostérone
SRAS	:	Syndrome respiratoire aigu sévère
SRAS-CoV	:	Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère
TCA	:	Temps de céphaline activée
TDM	:	Tomodensitométrie
TMPRSS2	:	Transmembrane serine protease 2
TP	:	Taux de prothrombine

USI	:	Unité de soins intensifs
VA/Q	:	Ventilation alvéolaire/Perfusion
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine
VNI	:	Ventilation non invasive
VOC	:	Variants of Concern
VOI	:	Variants of Interest
VT	:	Volume courant



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Type lieu et période de l'étude :	5
II. Population étudiée :	5
1. Les critères d'inclusion :	5
2. Les critères d'exclusion :	5
III. Recueil des données :	6
IV. Analyses des données :	6
RESULTATS	7
I. Résultats descriptifs :	8
1. Données épidémiologiques :	8
2. Comorbidités et facteurs de risque :	11
3. Antécédents d'épisode COVID-19 :	12
4. Statut vaccinal :	14
5. Vaccin contre la COVID-19 :	19
6. Évolution :	23
II. Résultats analytiques :	29
1. Corrélation statut vaccinal-évolution :	29
2. Efficacité du vaccin :	34
DISCUSSION	36
Discussion théorique :	37
I. La maladie de la COVID-19 :	37
1. Généralités :	37
2. Données épidémiologiques :	38
3. Coronavirus :	42
II. La vaccination contre la COVID-19 :	141
1. La vaccination et les vaccins contre la COVID-19 :	141
2. Stratégie vaccinale national au Maroc :	154
Discussion des résultats :	163
I. Discussion des résultats descriptifs :	163
1. Données épidémiologiques :	163
2. Comorbidités et facteurs de risque :	165
3. Statut vaccinal :	166
4. Evolution :	167
II. Discussion des résultats analytiques :	168
1. Corrélation statut vaccinal-évolution :	168
2. Efficacité du vaccin :	170
RECOMMANDATIONS	174
CONCLUSION	177

ANNEXES	180
RESUMES	185
BIBLIOGRAPHIE	192



INTRODUCTION



« Les maladies infectieuses : il en naîtra toujours de nouvelles, il en disparaîtra lentement quelques-unes ; celles qui subsisteront ne se montreront plus sous les formes que nous leur connaissons aujourd'hui. » mots de Charles Nicolle, prix Nobel de médecine dans son ouvrage " Le destin des maladies infectieuses " sorti en 1939.

Les coronavirus ou « virus à couronne » sont des virus très anciens à ARN, à hôtes multiples, de la famille des coronaviridae, qui datent de plusieurs centaines de millions d'années, et responsables le plus souvent d'infections respiratoires bénignes, à l'origine de 10 à 30% des rhumes banaux [1].

Le nouveau coronavirus est apparu la première fois officiellement le 16 novembre 2019 à Wuhan, province d'Hubei en Chine. En franchissant la barrière des espèces, l'être humain a été ensuite atteint provoquant chez de nombreux patients un tableau de pneumopathie sévère initialement de cause non identifiée.

Au Maroc, les premiers cas officiels ont été déclarés en début mars 2020. Depuis, l'incidence de l'infection ne cesse d'augmenter et plusieurs vagues ont été observées.

Initialement le virus a été appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus (ICTV), L'OMS a attribué le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus [2].

Il s'agit d'une maladie virale hautement contagieuse, qui a eu un effet catastrophique sur la démographie mondiale entraînant plus de 6 millions de décès cumulés à l'échelle mondial depuis le début de la pandémie jusqu'en février 2022, émergeant comme la crise sanitaire mondiale la plus importante depuis l'ère de la pandémie de l'influenza (grippe) de 1918.

Alors que le nombre des cas confirmés et de décès continue d'augmenter chaque jour, il était essentiel d'approfondir notre compréhension sur les modes de transmission du virus et de son épidémiologie, sa composition, son évolution génomique, sa cartographie transcriptomique ainsi que les interactions virus-protéines humaines. Ces données sont nécessaires d'urgence pour l'identification des cibles thérapeutiques pour l'intervention et le développement des vaccins, en plus d'éclairer les politiques de prévention et les décisions de soins aux patients.

La vaccination jusqu'à présent reste l'une des interventions médicales les plus efficaces dans l'histoire de l'humanité pour la prévention contre les épidémies et l'atténuation de leurs sévérités contribuant de manière significative à la réduction de la charge de morbidité et de mortalité infectieuse dans de nombreux pays, et en vue l'absence d'un traitement curatif de l'infection au SARS-CoV2, d'énormes efforts à l'échelle mondiale ont été déployés et consacrés pour permettre la conception et le développement d'un vaccin efficace et sécurisé.

Le Maroc comme étant l'un des pays les plus convaincus de la puissance de la vaccination pour faire face à la propagation de la COVID-19, il a intégré le 29 janvier 2021 la perspective vaccinale contre la COVID-19, en établissant une stratégie bien définie qui permettra d'atteindre une immunité collective protectrice.

L'objectif de cette thèse reste essentiellement d'identifier et d'analyser l'efficacité et l'impact réel de la vaccination contre la COVID-19 sur l'évolution clinique de cette pathologie.



*MATERIELS
ET
METHODES*



I. Type lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétro et prospective à visée descriptive et analytique transversale réalisée au service Covid-19 de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 53 jours, étalée entre le 20 décembre 2021 et le 10 février 2022.

II. Population étudiée :

La population concernée par l'étude était l'ensemble des patients diagnostiqués positifs pour l'infection au SARS-CoV 2 au sein de l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech durant la période de l'étude.

1. Les critères d'inclusion :

Les patients inclus dans notre étude représentent l'ensemble des patients diagnostiqués positifs à l'infection au SARS-COV-2 et confirmés par examen moléculaire RT-PCR ou test équivalent, au sein de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech :

- Pris en charge en ambulatoire ;
- Hospitalisés aux différents services de l'hôpital incluant la réanimation ;
- Décédés suite à l'infection au SARS-COV-2.

2. Les critères d'exclusion :

Les critères d'exclusion sont :

- L'absence d'infection prouvée au SARS-COV-2 par RT-PCR.
- Les patients infectés au SARS-CoV-2 injoignables par téléphone.

III. Recueil des données :

La collecte des données était réalisée de manière rétro et prospective sur dossiers et par appels téléphoniques des patients diagnostiqués positifs au SARS-CoV-2 à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (annexe 1).

Les informations recueillies pour chaque patient comprenaient :

- L'âge ;
- Le sexe ;
- La date du diagnostic ;
- Les antécédents : Hypertension artérielle (HTA), diabète, épisodes antérieurs d'infection au SARS-COV-2, cardiopathie, pathologie pulmonaire chronique, pathologie rénale chronique, immunodépression, pathologie auto-immune, pathologie hépatique, cancer solide et hémopathie ;
- Le statut vaccinal : sujet complètement vacciné, partiellement ou non vacciné ;
- Les types des vaccins ;
- La sévérité et l'évolution de la maladie : forme non sévère ou forme sévère grave.
- Milieu de prise en charge : en ambulatoire à domicile, en hospitalier ou en milieu de réanimation.

IV. Analyses des données :

L'établissement de la base de données initiale a été effectué sur Google Forms puis convertit en Microsoft office Excel 2016.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel IBM SPSS statistics version 26.0. La régression logistique binaire bivariée a été utilisée pour cette analyse et qui a fait appel au test de Khi2 et au test exact de Fisher pour le calcul des Odds ratio et des intervalles de confiance 95% (IC à 95%). Le seuil de signification a été fixé à 5 % ($p < 0,05$).



RESULTATS



I. Résultats descriptives :

1. Données épidémiologiques :

1.1. Répartition chronologique :

Notre étude a été étendue sur une durée de 53 jours, comprise entre le 20 décembre 2021 et le 10 février 2022. Au cours de cette période 512 cas de COVID-19 ont été diagnostiqués à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. La répartition chronologique montre un pic de fréquence durant les deux semaines du 10 janvier au 16 janvier et du 17 janvier au 23 janvier 2022, avec respectivement 142 cas et 130 cas enregistrés soit 27.7% et 25,4% des patients.

Le nombre moyen des patients diagnostiqués positifs à la COVID-19 à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech pendant cette vague était de 64 cas par semaine.

Tableau I : Répartition du nombre des cas par semaine

Semaines	Nombre de cas	Pourcentage %
Du 20-Décembre-2021 au 26-Décembre-2021	6	1.2%
Du 27-Décembre-2021 au 02-Janvier-2022	28	5.5%
Du 03-Janvier-2022 au 09-Janvier-2022	82	16%
Du 10-Janvier-2022 au 16-Janvier-2022	142	27.7%
Du 17-Janvier-2022 au 23-Janvier-2022	130	25.4%
Du 24-Janvier-2022 au 30-Janvier-2022	87	17%
Du 31-Janvier-2022 au 06-Fevrier-2022	30	5.8%
Du 07-Fevrier-2022 au 10-Fevrier-2022	7	1.4%

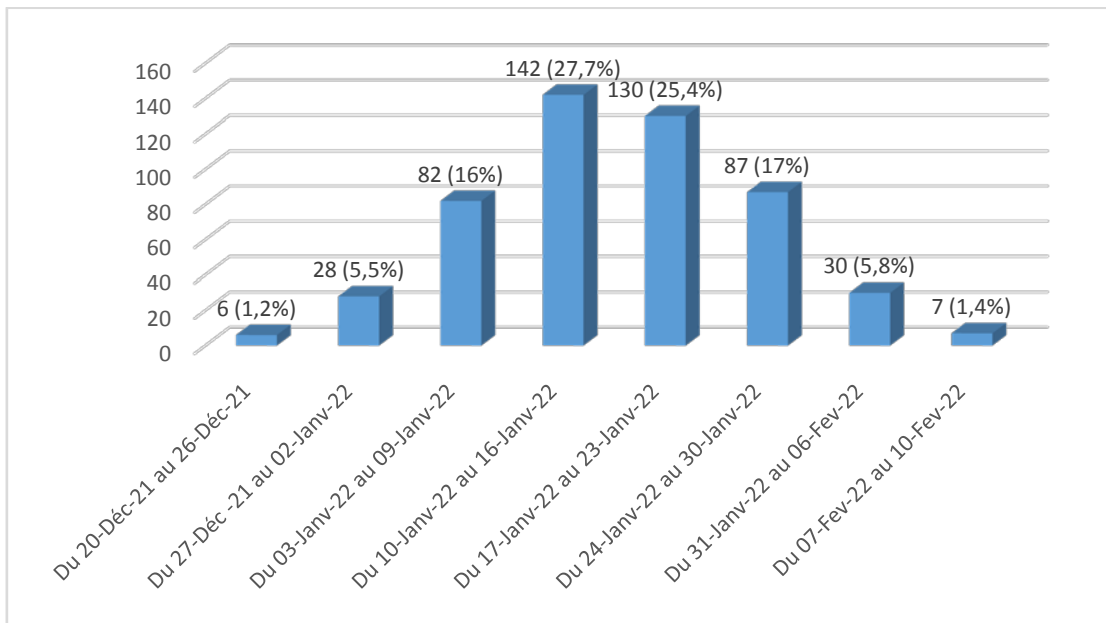


Figure 1 : Répartition par nombre et pourcentage des cas diagnostiqués par semaine

1.2. Sexe :

Notre série comprend 296 hommes soit 57,8% contre 216 femmes soit 42,2%. On note donc une légère prédominance masculine avec un sexe ratio (M/F) de 1.37.

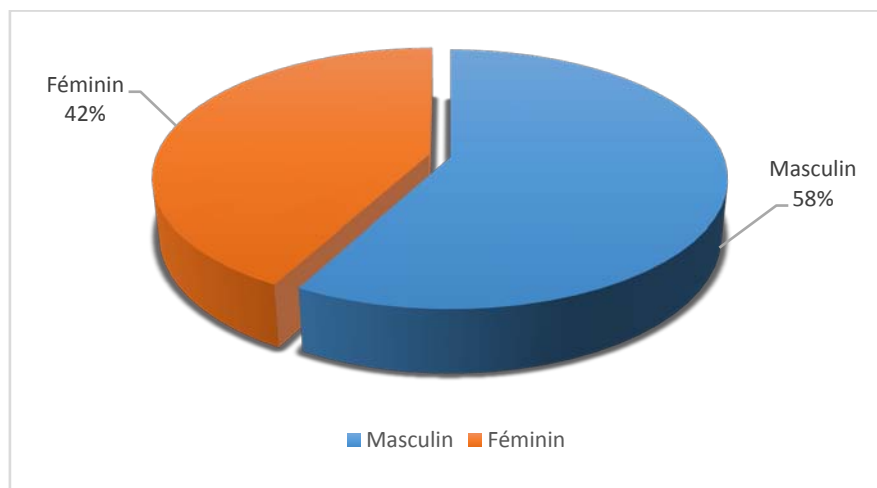


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

1.3. Age :

La moyenne d'âge de nos patients était de 41 ans avec des extrêmes allant de 2 ans à 90 ans.

La tranche d'âge la plus touchée dans notre série intéressait essentiellement les adultes jeunes âgés de 20 à 39 ans et représente 46,1% de l'ensemble des patients. Le groupe des patients âgés de plus de 60 ans représentait 19% des patients, alors que seulement 5,8% avaient un âge inférieur à 20 ans.

Tableau II : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tranches d'âges	Nombre de cas	Pourcentage %
< 20 ans	30	5,8%
20-39 ans	236	46,1%
40-59 ans	149	29,1%
≥ 60 ans	97	19%

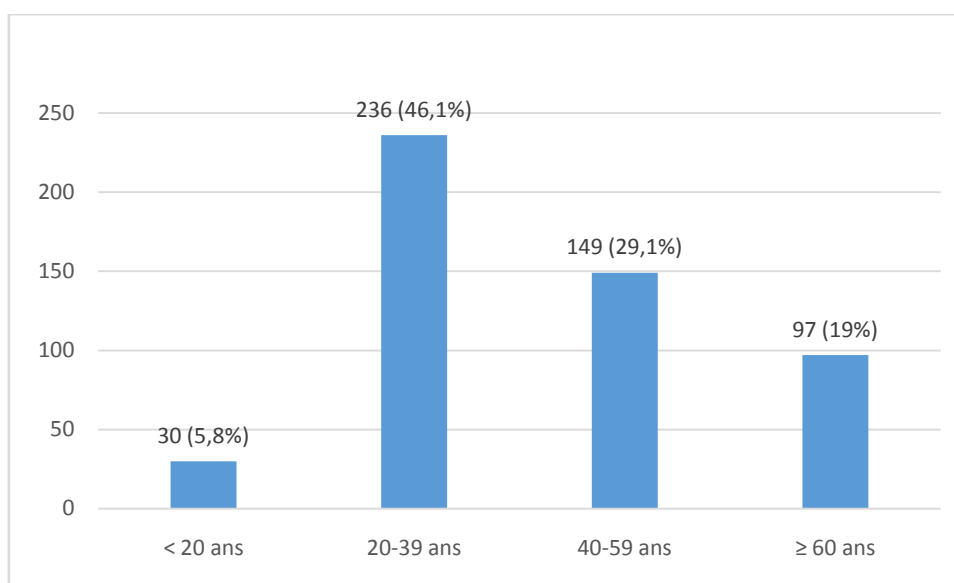


Figure 3 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

2. Comorbidités et facteurs de risque :

Sur notre cohorte de 512 patients, 388 patients soit 75,8% des cas n'avaient aucunes comorbidités ni de facteurs de risque associés, il en est de même pour les médicaments entrepris. Pour les 124 autres patients soit 24,2% des cas, ceux-là avaient différents antécédents ou comorbidités, isolés ou en association.

Les antécédents recherchés systématiques sont : l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, les cardiopathies, les pneumopathies, les hépatopathies, les néphropathies, les cancers solides ou hémopathies, les pathologies auto-immunes ainsi qu'un terrain d'immunodépression.

Le diabète était la comorbidité la plus observée chez les patients dans notre série, et était retrouvé chez 78 des cas soit 15,2% des patients.

L'hypertension artérielle HTA vient en second plan, elle a été retrouvée chez 50 patients soit 9,8% des cas.

Une cardiopathie chez 33 patients soit 6,4%.

Une pathologie pulmonaire chronique chez 19 patients soit 3,7%.

Le cancer solide et l'hémopathie ont été retrouvés chez 20 patients soit 3,9%.

9 patients soit 1,7% avaient une néphropathie.

3 patients soit 0,6% avaient une hépatopathie.

3 patients soit également 0,6% étaient suivis pour une pathologie auto-immune.

Un terrain d'immunodépression a été présenté par 6 patients soit 1,2%, l'étiologie iatrogène était en cause chez tous ces patients.

Tableau III : Répartition des nombres et pourcentages des comorbidités

Comorbidités	Nombre de cas	Pourcentage %
Sans comorbidités	388	75,8%
Avec comorbidités	124	24,2%
Diabète	78	15,2%
HTA	50	9,8%
Cardiopathies	33	6,4%
Pneumopathies	19	3,7%
Néphropathies	9	1,7%
Hépatopathies	3	0,6%
Cancers solides/hémopathies	20	3,9%
Pathologies auto-immunes	3	0,6%
Immunodépression	6	1,2%

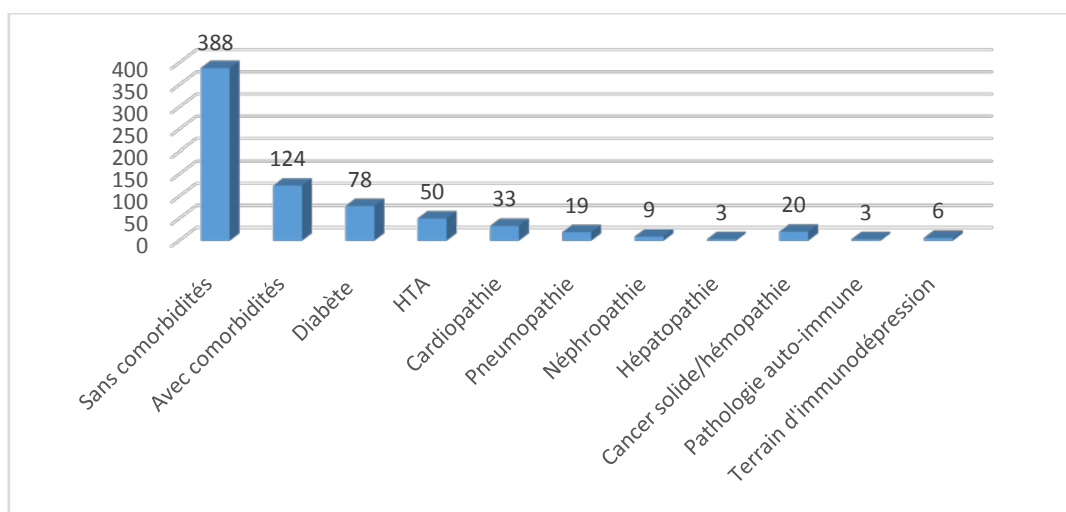


Figure 4 : Répartition des comorbidités des patients

3. Antécédents d'épisode COVID-19 :

Parmi les 512 patients, 125 patients soit 24,4% ont eu au moins un épisode antérieur d'infection au SARS-CoV-2 confirmé.

109 patients (21,3%) ont été atteints une seule fois par la COVID-19, tandis que 15 patients (2,9%) ont eu deux épisodes antérieurs de COVID-19, alors qu'un seul patient 0,19%

avait 3 épisodes d'infection au SARS-CoV-2, alors qu'aucun patient n'avait quatre épisodes antérieurs ou plus.

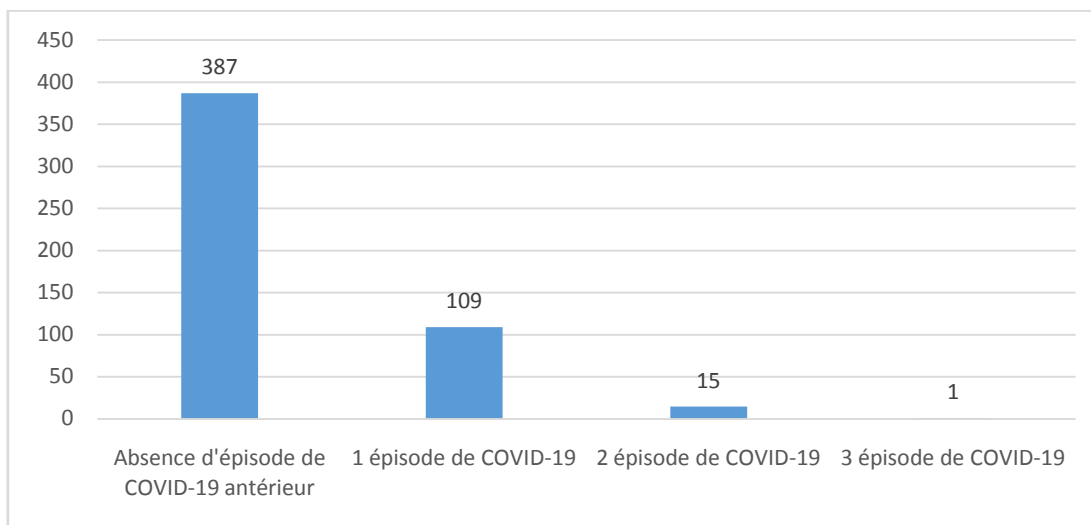


Figure 5 : Antécédents et nombres d'épisodes de COVID antérieurs

Le dernier épisode a été récent (< 3 mois) chez 23 patients soit 18,4% des cas ayant un antécédent d'épisode COVID-19 antérieur, alors que chez 102 patients soit 81,6% l'intervalle entre la dernière infection par le SARS-CoV-2 et l'épisode actuel était supérieur à 3 mois.

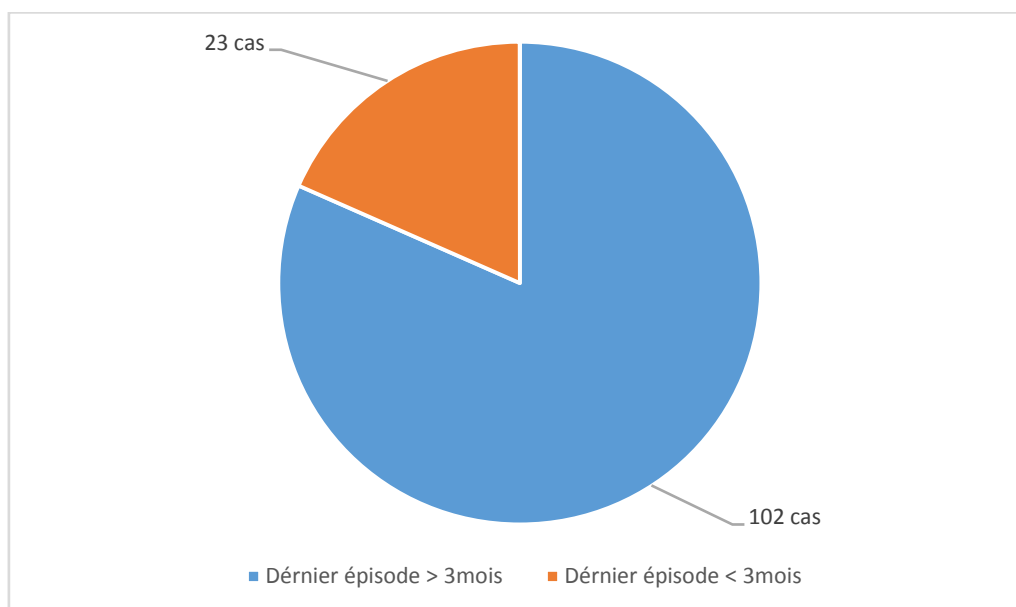


Figure 6 : Délai entre le dernier épisode et l'infection actuelle

4. Statut vaccinal :

4.1. Global :

Parmi les patients sélectionnés pour l'étude, 388 patients soit 75,8% ont été complètement vaccinés contre la COVID 19, tandis que 124 patients soit 24,2% des cas ont été incomplètement ou non vaccinés.

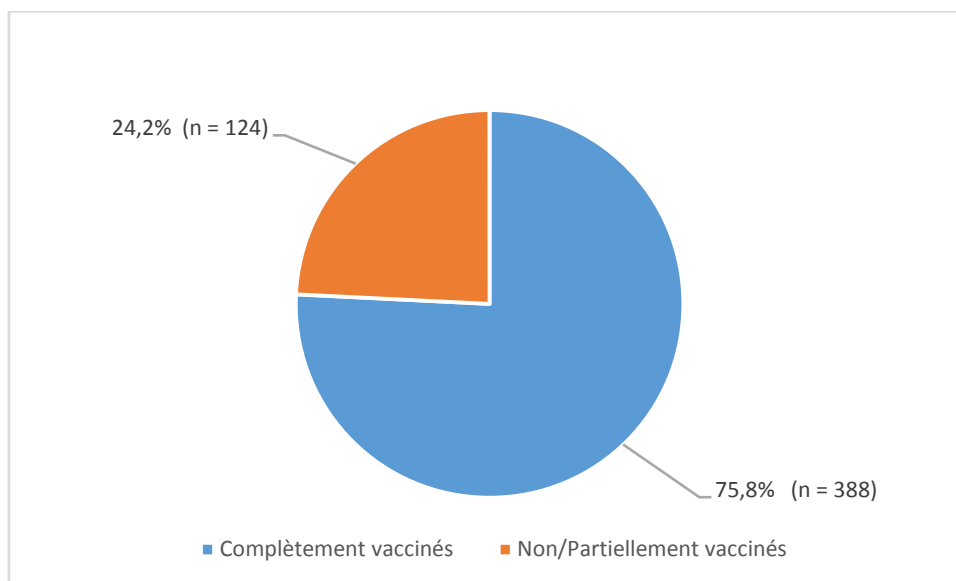


Figure 7 : Répartition des patients selon le statut vaccinal

En effet, dans le groupe des patients complètement vaccinés 291 individus avaient reçu 3 doses du vaccin, et 97 cas avaient reçu 2 doses récentes dont le délai d'administration de la 2ème dose ne dépassait pas 4 mois au moment de l'infection.

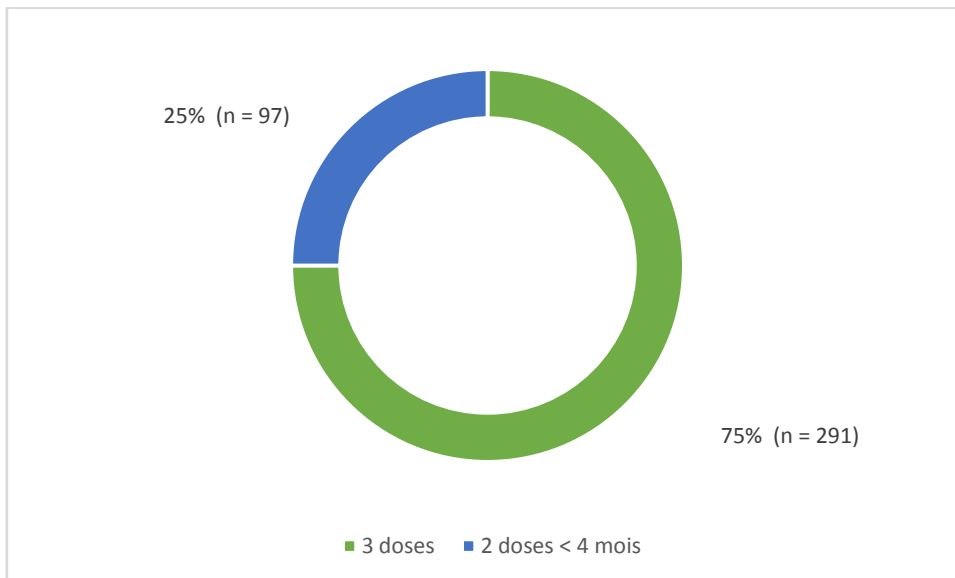


Figure 8 : Répartition des patients complètement vaccinés selon le schéma vaccinal

79 patients du groupe des cas incomplètement vaccinés avaient reçu 2 doses anciennes dont le délai entre la 2^{ème} dose et l'épisode d'infection à SARS-CoV-2 était supérieur à 4 mois, tandis que 16 n'avaient reçu qu'une seule dose, alors que 29 patients étaient non vaccinés et n'ont reçu aucune dose du vaccin.

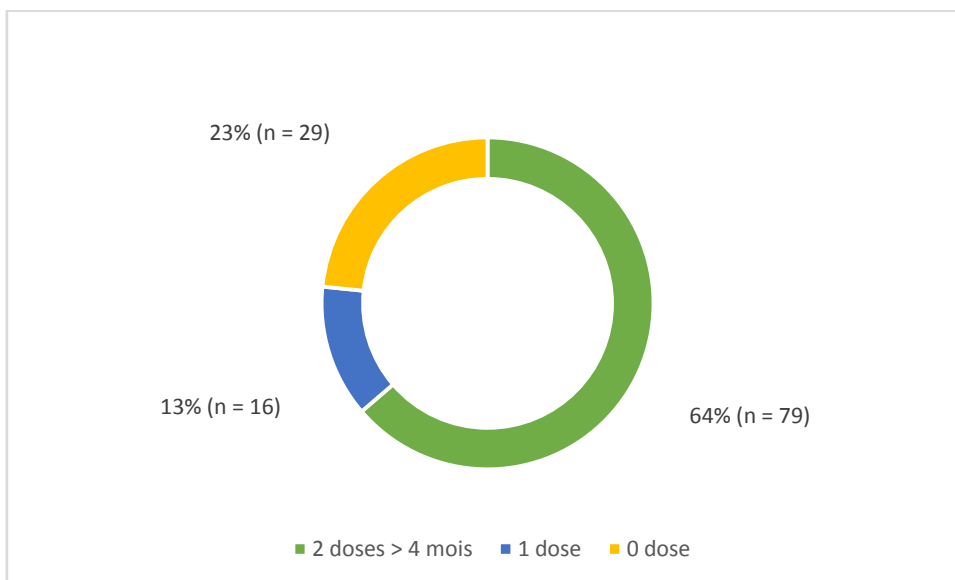


Figure 9 : Répartition des patients incomplètement et non vaccinés selon le schéma vaccinal

4.2. Selon le sexe :

85,2% des sujets de sexe masculin inclus dans notre série soit 252 patients ont été complètement vaccinés, alors que 14,8% ont été partiellement ou non vaccinés soit 136 personnes.

63% de la population féminine ont été complètement vaccinées soit 136 patientes, tandis que 37% des femmes ont été partiellement ou non vaccinés soit 80 patientes.

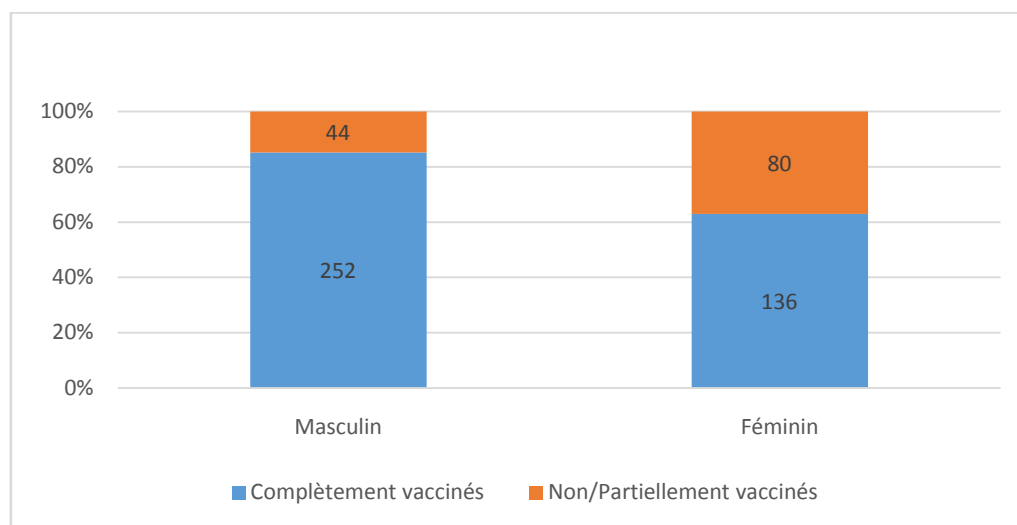


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe et le statut vaccinal

4.3. Selon les tranches d'âge :

Parmi les 30 cas jeunes dont l'âge est inférieur à 20 ans colligés dans notre étude, 63,4% ont été complètement vaccinés soit 19 patients, alors que 36,6% ont été partiellement ou non vaccinés équivalent 11 personnes.

La majorité de la population jeune adulte d'âge de 20 à 39 ans a été complètement vaccinée soit un total de 198 cas représentant 83,9%, alors que 16,1% des patients de cette tranche d'âge ont été partiellement ou non vaccinés soit 38 patients.

Une vaccination complète a été notée chez 76,5% de la population dont l'âge est de 40 à 59 ans soit 114 patients, cependant 35 patients ont eu une vaccination incomplète ou non vaccinés soit 13,5%.

58,8% de la population d'âge supérieur à 60 ans incluse dans notre série ont été complètement vaccinés soit 57 cas, tandis que 41,2% de cette population ont été partiellement ou non vaccinés soit 40 patients.

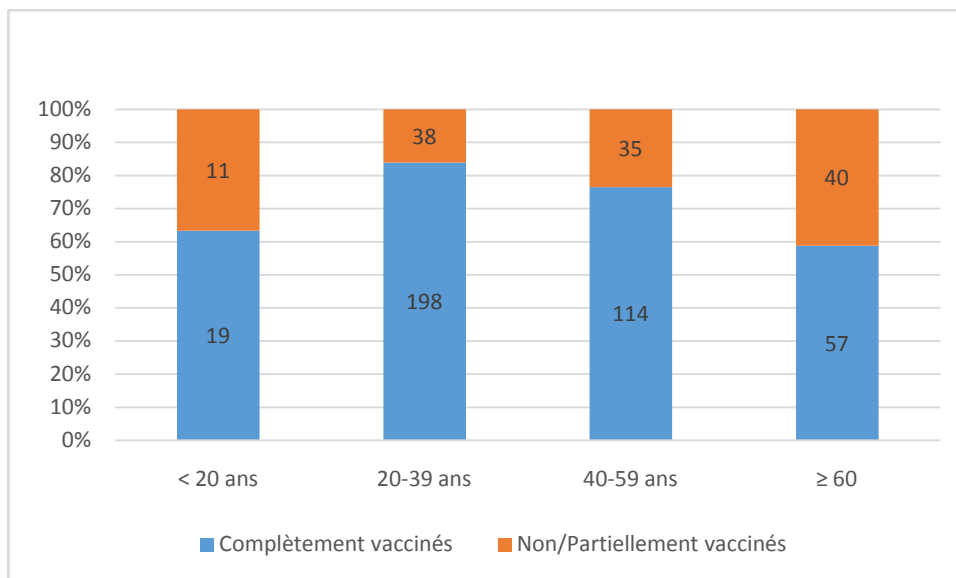


Figure 11 : Répartition des patients selon la tranche d'âge et le statut vaccinal

4.4. Selon les comorbidités et les facteurs de risque :

La majorité des patients sans comorbidités associées avaient une vaccination complète 80,3% tandis que 19,7% ont été non ou partiellement vaccinés, alors que la vaccination étaient partielle ou absente chez 38,1% des cas présentant des comorbidités et n'a été complète que chez 60,9% des patients de ce groupe.

64% des patients hypertendus ont été complètement vaccinés, 36% ont été non ou partiellement vaccinés, tandis que 59% des sujets diabétiques avaient une vaccination complète et 41% n'ont été pas vaccinés ou ayant une vaccination incomplète.

La moitié des cas présentant une cardiopathie et tous les patients ayant une hépatopathie associée ont été complètement vaccinés.

Une vaccination complète a été notée chez 60% des patients atteints par un cancer solide ou une hémopathie alors que 40% ont été partiellement ou non vaccinés.

Les deux tiers des patients immunodéprimés, présentant une pneumopathie ou une néphropathie avaient une vaccination complète, seulement un tiers des cas ayant une pathologie auto-immune associée ont été complètement vaccinés.

Tableau IV : Statut vaccinal des patients selon les comorbidités

Comorbidités	Nombre de cas	Statut vaccinal	
		<i>Complètement vaccinés (pourcentage)</i>	<i>Partiellement/Non vaccinés (pourcentage)</i>
Sans comorbidités	386	310 (80,3%)	76 (19,7%)
Avec comorbidités	126	78 (60,9%)	48 (38,1%)
HTA	50	32 (64%)	18 (36%)
Diabète	78	46 (59%)	32 (41%)
Cardiopathies	33	17 (51,5%)	16 (48,5%)
Pneumopathies	19	13 (68,5%)	6 (31,5%)
Hépatopathies	3	3 (100%)	0 (0%)
Néphropathies	9	6 (66,7%)	3 (33,3 %)
Cancers Solides / Hémopathies	20	12 (60%)	8 (40%)
Auto-immunes	3	1 (33,3 %)	2 (66,7%)
Immunodépression	6	4 (66,7%)	2(33,3 %)

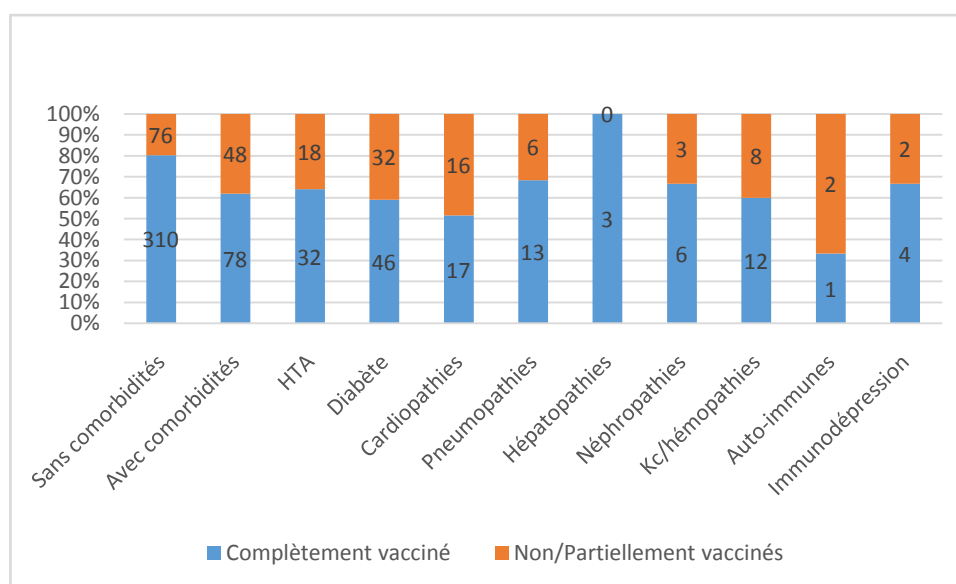


Figure 12 : Répartition des patients selon les comorbidités et le statut vaccinal

5. Vaccin contre la COVID-19 :

5.1. Types du vaccin :

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié du schéma vaccinal proposé lors de la campagne de vaccination nationale, les vaccins utilisés étaient : Le vaccin de Sinopharm, d'AstraZeneca et de Pfizer.

388 patients soit 75,8% des cas ont été complètement vaccinés et ont reçu :

– Lors de la 1ère dose : 311 patients soit 80,2% ont reçu le vaccin AstraZeneca, 67 cas soit 17,3% ont reçu le vaccin Sinopharm, alors que seulement 3 cas soit 0,8% ont eu Pfizer comme vaccin lors de la 1ère dose.

– 2ème dose : de même que la 1ère dose 311 patients ont reçu le vaccin AstraZeneca, 67 ont reçu le vaccin Sinopharm, et 3 cas ont eu Pfizer comme 1ère dose du vaccin.

– 3ème dose : lors de cette dose rappel dont 291 patients soit 75% des cas complètement vaccinés en ont bénéficié, le vaccin Sinopharm a été délivré à 163 patients soit 42%, le vaccin Pfizer a été administré à 119 patients soit 30,7% alors que seulement 4 patients soit 0,8% ont reçu le vaccin AstraZeneca lors de la dose de rappel.

– Alors que 7 patients soit 1,8% du groupe des cas complètement vaccinés ne savent pas de quels types de vaccin ont bénéficié.

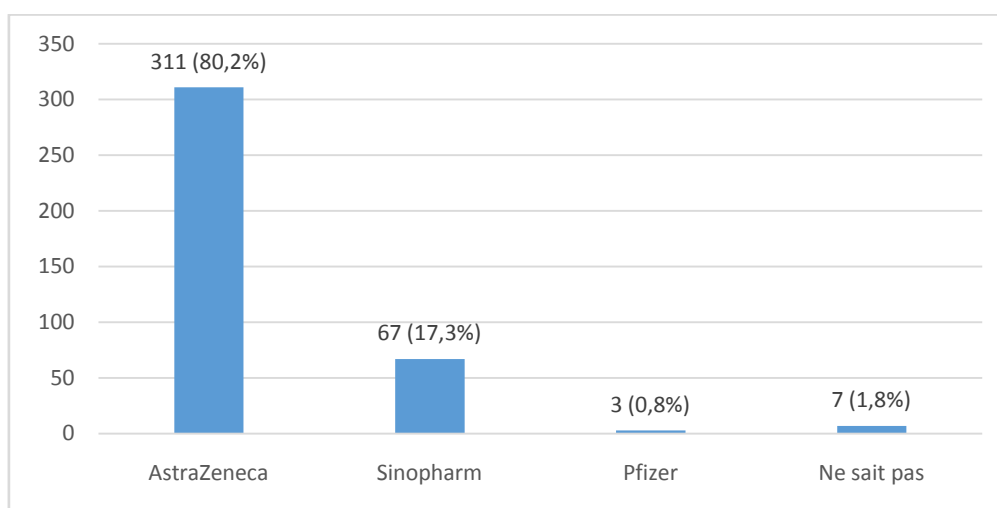


Figure 13 : Répartition des types des vaccins de la 1ère dose des patients complètement vaccinés

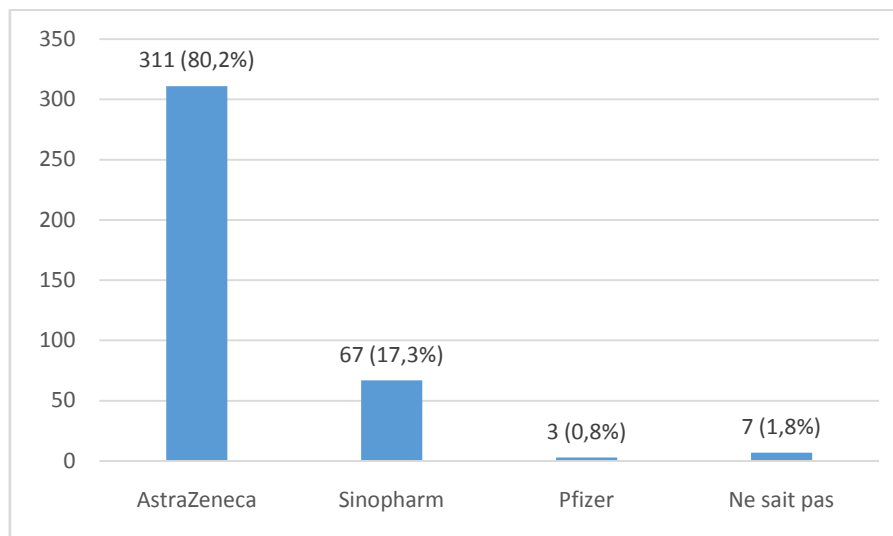


Figure 14 : Répartition des types des vaccins de la 2^{ème} dose des patients complètement vaccinés

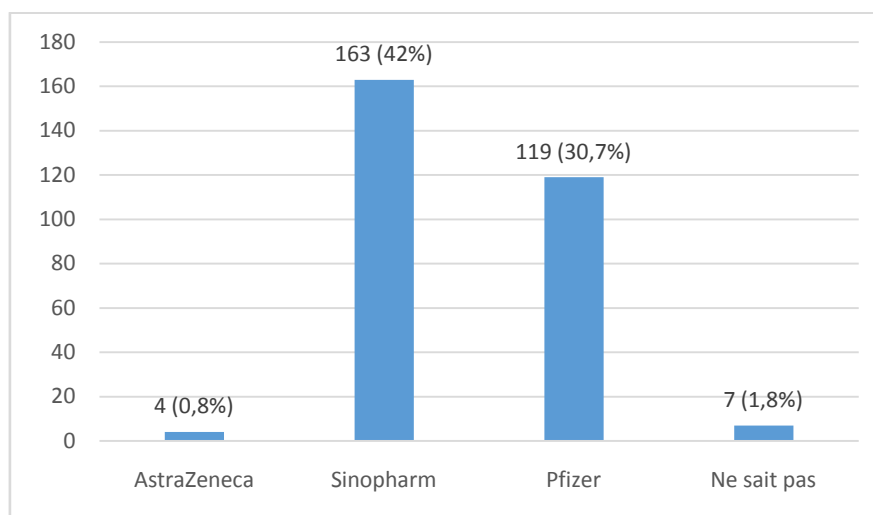


Figure 15 : Répartition des types des vaccins de la 3^{ème} dose des patients complètement vaccinés

Le schéma vaccinal était incomplet chez 95 patients soit 18,5% et ont bénéficié :

- Lors de la 1^{ère} dose : le vaccin Sinopharm a été administré à 52 patients soit 41,9%, 36 cas soit 29% ont eu le vaccin AstraZeneca lors de cette dose, alors qu'aucun de nos patients n'avez bénéficié du vaccin Pfizer.

- 2ème dose : 44 patients soit 35,5% ont reçu le vaccin Sinopharm, 31 cas soit 25% ont eu le vaccin AstraZeneca, alors que le vaccin Pfizer n'a été administré à aucun cas.
- 4 patients soit 3,2% de ce groupe ne se rappelaient pas de quels vaccins ont bénéficié.

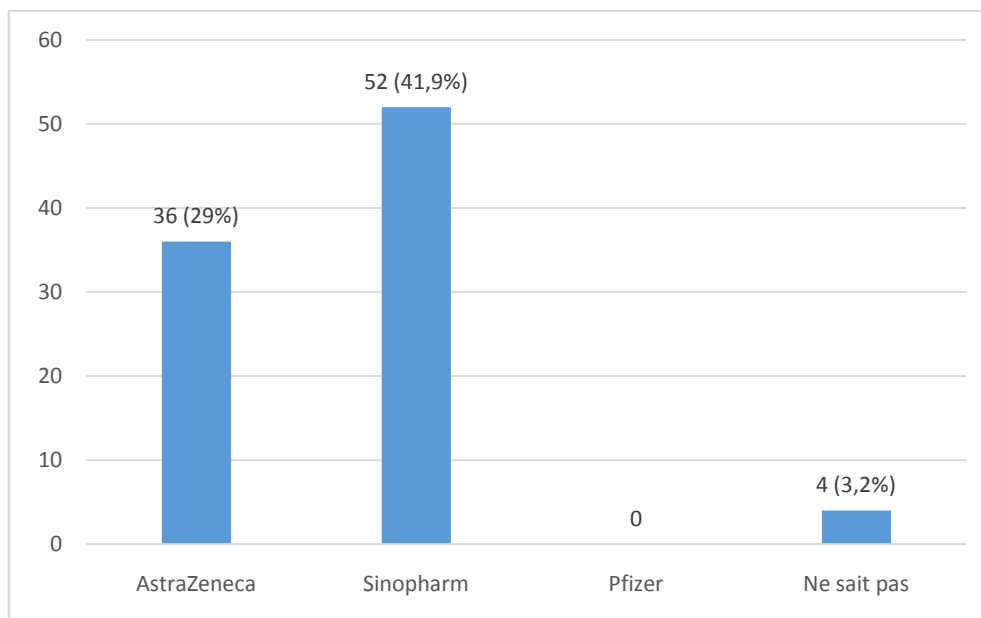


Figure 16 : Répartition des types des vaccins de la 1^{ère} dose des patients incomplètement vaccinés

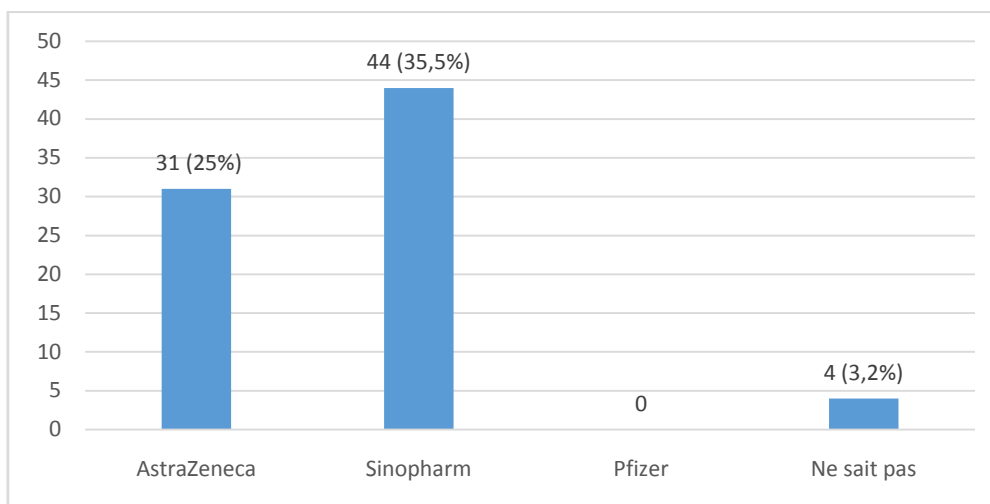


Figure 17 : Répartition des types des vaccins de la 2^{ème} dose des patients incomplètement vaccinés

5.2. Homogénéité des doses du vaccin :

Les doses chez le groupe des patients complètement vaccinés ont été homologues chez 106 patients soit 27,4% des cas, tandis qu'elles étaient hétérologues chez 275 patients soit 70,8%, alors que 7 patients soit 1,8% ne savaient pas quel type de vaccin ont reçu.

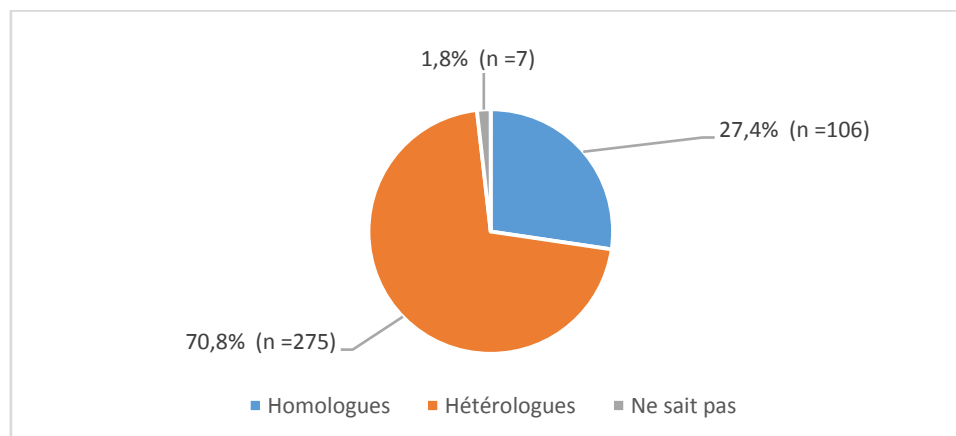


Figure 18 : Homogénéité des doses du vaccin des patients complètement vaccinés

74 des patients partiellement vaccinés ont reçu une vaccination homologue soit 93,6%, un seul patient soit 1,3% a eu des doses hétérologues du vaccin, alors que 16 cas n'ont reçu qu'une seule dose du vaccin, et 4 patients soit 5,1% de ce groupe ne se rappelaient pas de quels vaccins ont bénéficié.

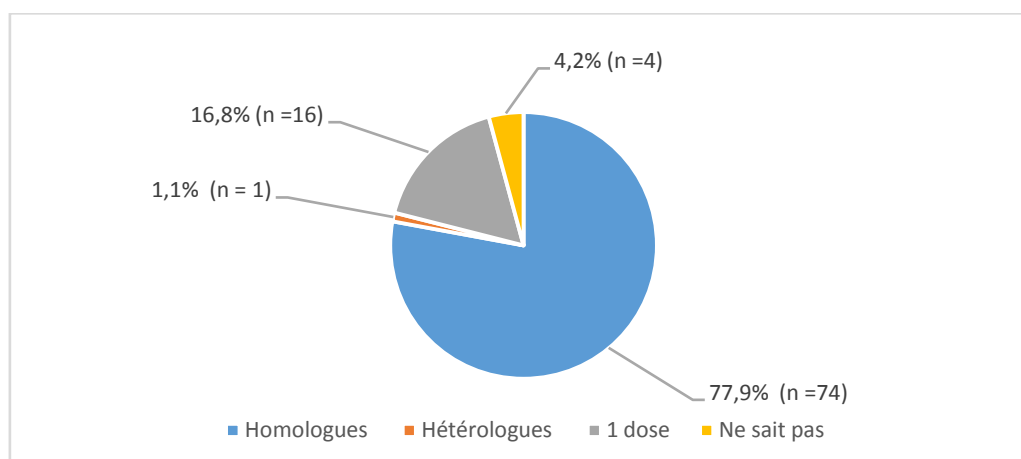


Figure 19 : Homogénéité des doses du vaccin des patients partiellement vaccinés

6. Évolution :

6.1. Globale :

L'évolution des patients dans notre étude a été scindé en deux formes, la forme non sévère qui la forme la plus fréquente et était développée par 96,1% des patients soit un total de 492 cas, et la forme sévère grave, forme plus rare et a été observée chez 20 patients soit 3,9% des cas de notre cohorte.

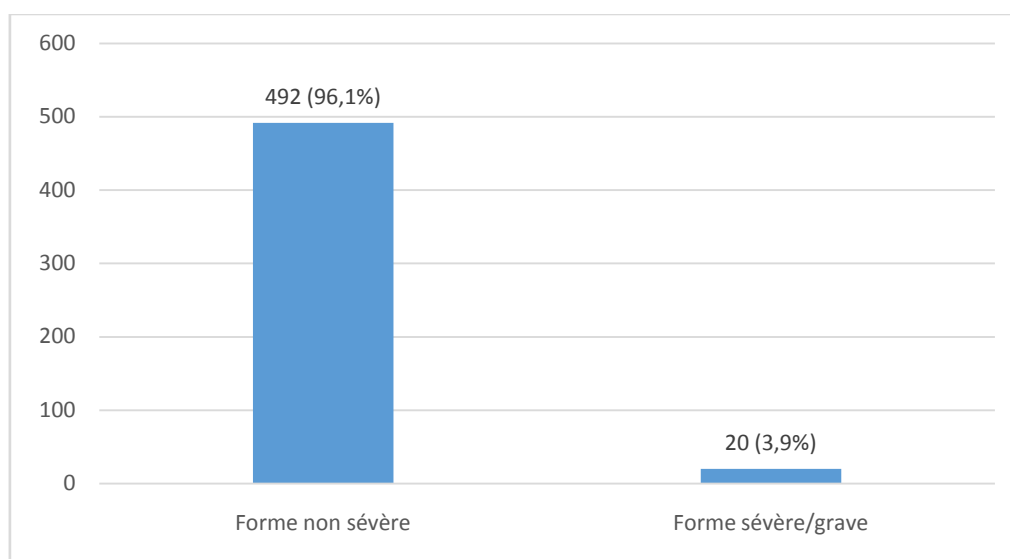


Figure 20 : Évolution globale des patients

La forme non sévère a été développée par 492 patients (96,1%) et comprend :

- Les patients ayant développé une maladie asymptomatique de diagnostic fortuit, une maladie légère ou bénigne qui représentaient 72% des patients soit 369 cas ;
- Les patients ayant développé une maladie modérée clinique ou scanographique sans hospitalisation, et qui formaient 7% des patients soit un total de 36 cas ;
- Les patients ayant développé une maladie modérée associant une symptomatologie légère et un facteur de risque d'évolution défavorable sans hospitalisation, qui constituaient 17,1% des patients soit 88 cas ;

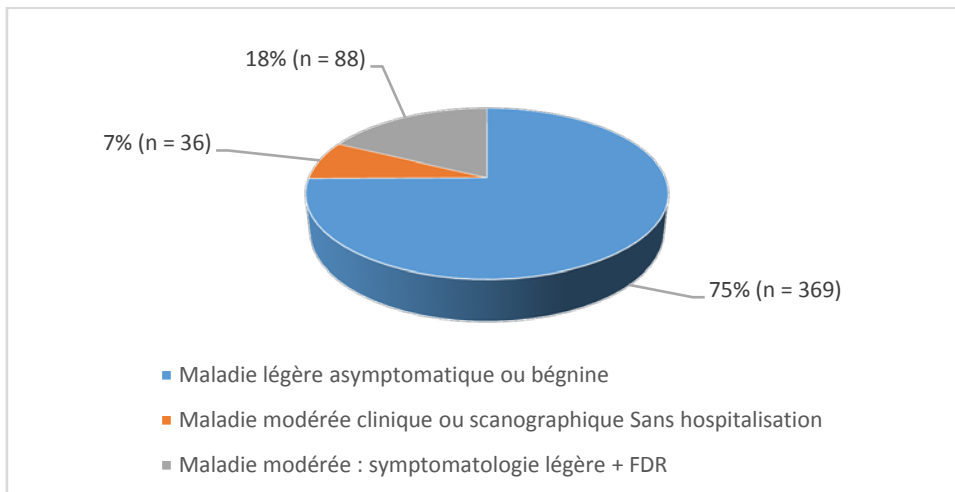


Figure 21 : Répartition des formes non sévères selon la présentation

La forme sévère grave a été observée chez 20 personnes (3,9%) et englobe :

- Les patients ayant développé une maladie modérée clinique ou scanographique nécessitant une hospitalisation, et qui formaient 1,75% des patients soit un total de 9 cas ;
- Les patients ayant développé une maladie sévère ou critique et hospitalisés en réanimation, qui représentaient 0,2% des patients soit un seul cas ;
- Les patients ayant développé une maladie sévère ou critique suite à laquelle ils ont décédé, 1,95% des patients soit 10 cas.

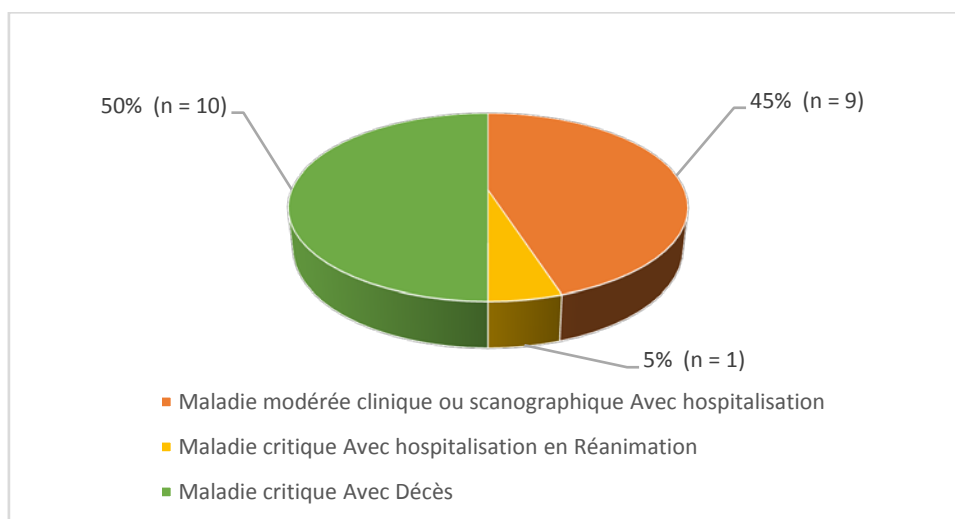


Figure 22 : Répartition des formes sévères graves selon la présentation

6.2. Selon le statut vaccinal :

a. Complètement vacciné :

381 patients soit 98,2% des patients complètement vaccinés ont développé une forme non sévère, tandis que 7 patients soit 1,8% de ce groupe ont été atteints par une forme sévère grave de la maladie.

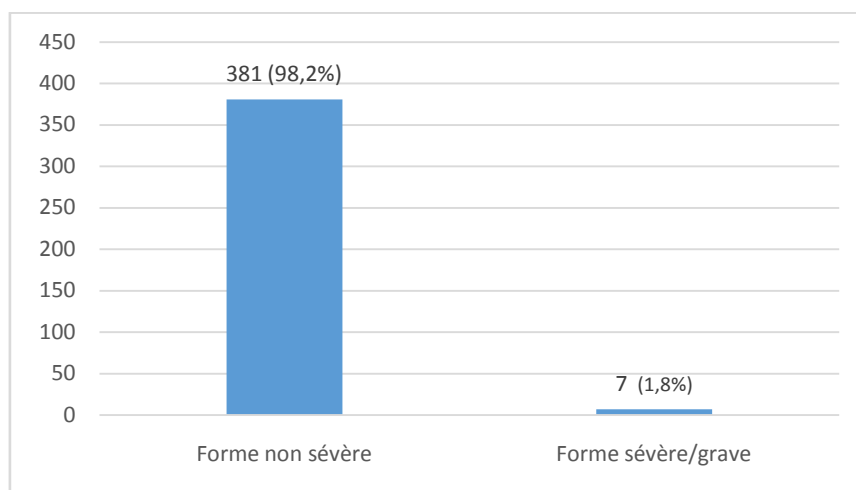


Figure 23 : Évolution de la maladie COVID-19 chez les patients complètement vaccinés

98,2% des cas complètement vaccinés soit 381 cas ont développé une forme non sévère et qui se répartissent comme suivant :

- 309 patients soit 79,36% des patients complètement vaccinés ont développé une maladie légère asymptomatique ou bénigne ;
- 13 patients soit 3,35% ont eu une maladie modérée clinique ou scanographique sans hospitalisation ;
- 59 patients soit 15,2% ont été atteints par une forme modérée associant une symptomatologie légère et un facteur de risque d'évolution défavorable.

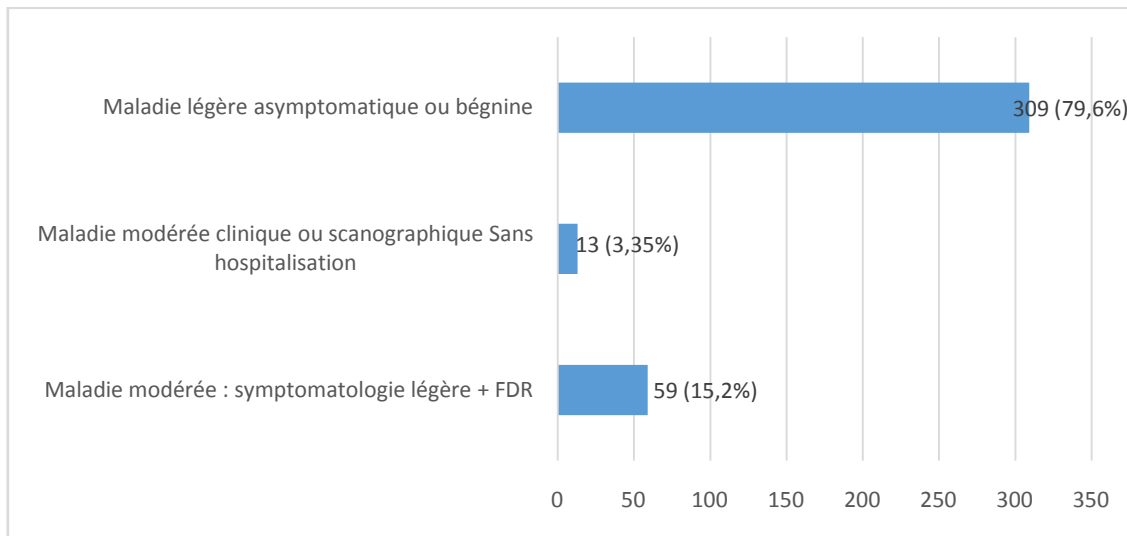


Figure 24 : Présentation et répartition des formes non sévères chez les patients complètement vaccinés

7 patients ont développé une forme sévère grave de la maladie :

- 2 patients soit 0,51% ont été atteints par une maladie modérée clinique ou scanographique nécessitant une hospitalisation ;
- Un seul malade soit 0,25% a eu une maladie sévère suite à laquelle il a été hospitalisé en réanimation ;
- Et 4 patients soit 1,03% ont décédé suite à une forme sévère critique de la maladie.

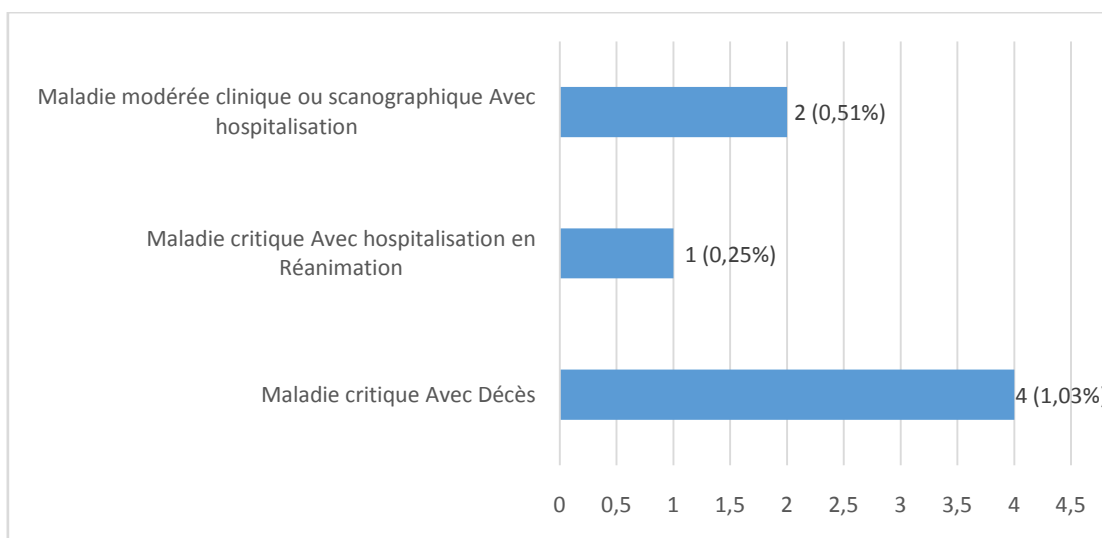


Figure 25 : Présentation et répartition des formes sévères chez les patients complètement vaccinés

b. Partiellement ou non vacciné :

89,5% des patients partiellement ou non vaccinés ont développé une forme non sévère de la maladie soit un total de 111 patients, cependant 13 patients de ce groupe soit 10,5% ont eu une forme sévère grave de la maladie.

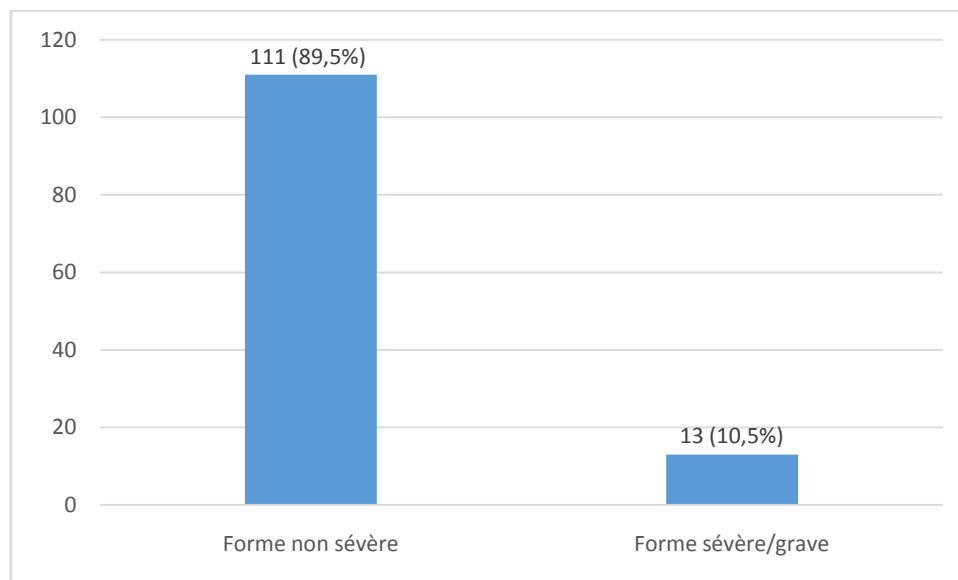


Figure 26 : Évolution de la maladie COVID-19 chez les patients partiellement ou non vaccinés

L'évolution des patients du groupe des patients partiellement ou non vaccinés a été marquée par la survenue de forme non sévère chez 89,5% des patients, alors que 10,5% ont eu une maladie sévère grave, et qui se distribuent comme suivant :

111 patients ont eu une forme non sévère dont :

- 60 patients soit 48,4% du groupe des patients partiellement vaccinés ont développé une maladie légère asymptomatique ou bénigne ;
- 23 patients soit 18,5% ont eu une maladie modérée clinique ou scanographique sans hospitalisation ;
- 28 ont soit 22,6% été atteints par une maladie modérée associant une symptomatologie légère et un facteur de risque d'évolution défavorable sans hospitalisation.

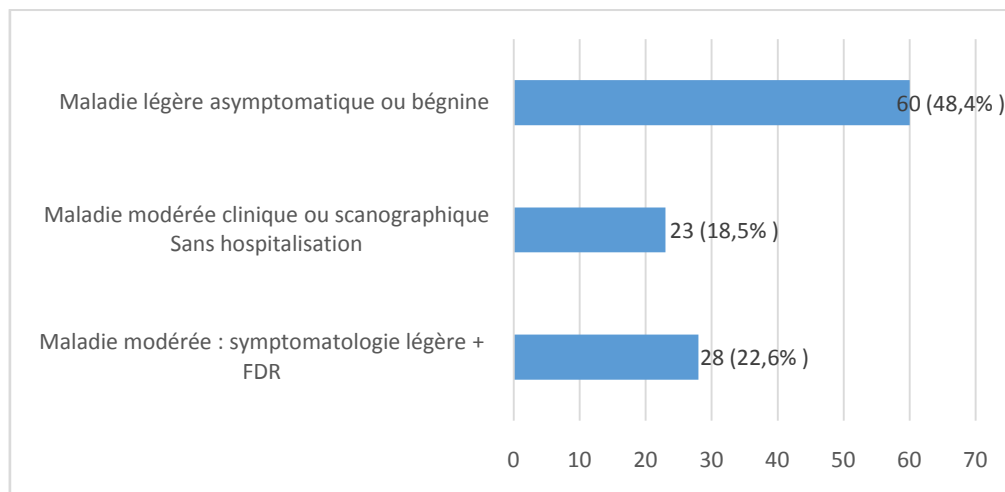


Figure 27 : Présentation et répartition des formes non sévères des patients partiellement ou non vaccinés

13 patients ont développé une forme sévère ou grave de la maladie :

- 7 patients soit 5,6% ont été atteints par une maladie modérée clinique ou scanographique suite à laquelle ils ont été hospitalisés ;
- 6 patients soit 4,9% ont décédé après avoir développé une forme sévère critique de la maladie ;
- Tandis qu'aucun malade de ce groupe n'a eu une maladie sévère nécessitant une hospitalisation en milieu de réanimation

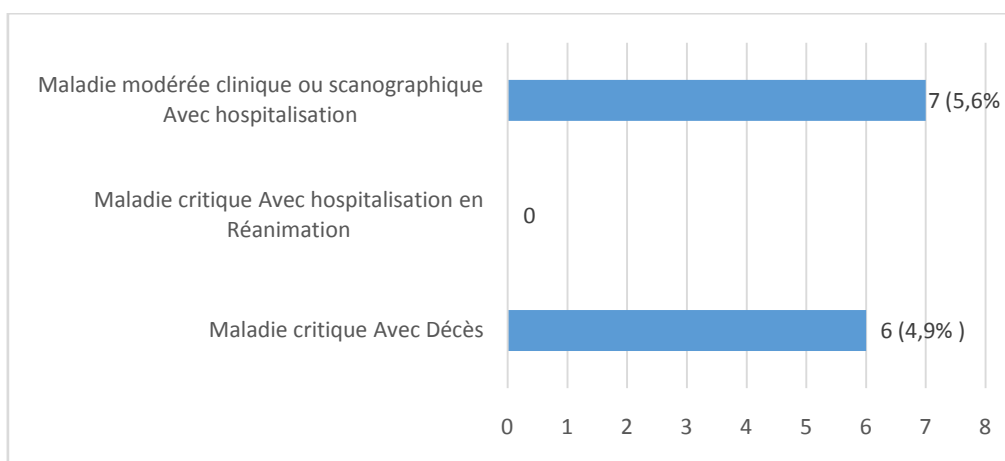


Figure 28 : Présentation et répartition des formes sévères des patients partiellement ou non vaccinés

II. Résultats analytiques :

1. Corrélation statut vaccinal-évolution :

1.1. Corrélation statut vaccinal-évolution globale :

Tableau V : Corrélation statistique globale du statut vaccinal et l'évolution

	Odds ratio (OR)	IC à 95%	P-valeur
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
Complètement vacciné :	0,156	0,061 - 0,403	0,000

À partir des résultats analytique et statistique, la relation statut vaccinal-évolution était statistiquement significative ($P = 0,000 < 0,05$), tandis que globalement les sujets complètement vaccinés avaient un risque moindre pour développer des formes sévères ou graves de la maladie que les sujets partiellement ou non vaccinés ($OR = 0,156 < 1$), témoignant que la vaccination complète représente un facteur protecteur contre les formes sévères.

1.2. Corrélation statut vaccinal-évolution selon le sexe :

Tableau VI : Corrélation statistique du statut vaccinal et l'évolution selon le sexe

	Odds ratio (OR)	IC à 95%	P-valeur
<i>Masculin</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
Complètement vacciné :	0,065	0,022 - 0,185	0,000
<i>Féminin</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
Complètement vacciné :	0,156	0,036 - 9,486	0,706

Selon ces résultats les hommes complètement vaccinés étaient moins susceptibles d'évoluer vers une forme sévère ou grave par rapport à ceux qui sont partiellement ou non vaccinés (OR = 0,065 < 1), de même l'association statut vaccinal-évolution chez la population masculine était statistiquement significative (P = ,000 < 0,05). Cependant, cette relation n'était pas statistiquement significative (P = 0,706 > 0,05) chez les femmes incluses dans notre série.

1.3. Corrélation statut vaccinal-évolution selon l'âge :

Tableau VII : Corrélation statistique du statut vaccinal et l'évolution selon la tranche d'âge

	Odds ratio (OR)	IC à 95%	P-valeur
<i>< 20 ans</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
Complètement vacciné :	NA	NA	NA
<i>20-39 ans</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
Complètement vacciné :	NA	NA	0,998
<i>40-59 ans</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
Complètement vacciné :	NA	NA	0,996
<i>≥ 60 ans</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
Complètement vacciné :	0,274	0,092 - 0,810	0,019

L'étude et l'analyse des groupes de patients selon des tranches d'âge définies, a objectivé qu'il n'existe une relation statistiquement significative entre le statut vaccinal et l'évolution clinique de la maladie que chez les patients de plus de 60 ans (P = 0,019 < 0,05), la vaccination complète était un facteur protecteur contre l'évolution vers une forme sévère ou grave de la maladie chez cette population (OR = 0,274 < 1).

1.4. Corrélation statut vaccinal-évolution selon les comorbidités :

Tableau VIII : Corrélation statistique du statut vaccinal et l'évolution selon les comorbidités

	Odds ratio (OR)	IC à 95%	P-valeur
<u>Comorbidités associées</u>			
▪ <u>Oui :</u>			
Statut vaccinal :	1 [Réf]	-	-
Partiellement/Non vacciné :	0,296	0,093 - 0,947	0,040
Complètement vacciné :			
▪ <u>Non :</u>			
Statut vaccinal :	1 [Réf]	-	-
Partiellement/Non vacciné :	0,117	0,021 - 0,650	0,014
Complètement vacciné :			
<u>Diabète</u>			
▪ <u>Oui :</u>			
Statut vaccinal :	1 [Réf]	-	-
Partiellement/Non vacciné :	0,488	0,101 - 2,349	0,371
Complètement vacciné :			
▪ <u>Non :</u>			
Statut vaccinal :	1 [Réf]	-	-
Partiellement/Non vacciné :	0,109	0,032 - 0,363	0,000
Complètement vacciné :			
<u>HTA</u>			
▪ <u>Oui :</u>			
Statut vaccinal :	1 [Réf]	-	-
Partiellement/Non vacciné :	0,083	0,008 - 0,789	0,030
Complètement vacciné :			
▪ <u>Non :</u>			
Statut vaccinal :	1 [Réf]	-	-
Partiellement/Non vacciné :	0,210	0,071 - 0,619	0,005
Complètement vacciné :			

Tableau VIII : Corrélation statistique du statut vaccinal et l'évolution selon les comorbidités « suite »

	Odds ratio (OR)	IC à 95%	P-valeur
<i>Cardiopathies</i>			
▪ <i>Oui :</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
Complètement vacciné :	0,222	0,037- 1,329	0,099
▪ <i>Non :</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
Complètement vacciné :	0,197	0,061 - 0,634	0,006
<i>Pneumopathies</i>			
▪ <i>Oui :</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
Complètement vacciné :	NA	NA	NA
▪ <i>Non :</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
Complètement vacciné :	0,153	0,059 - 0,394	0,000
<i>Cancers solides / Hémopathies</i>			
▪ <i>Oui :</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	1 [Réf]	-
Complètement vacciné :	0,636	0,034 - 11,909	0,762
▪ <i>Non :</i>			
Statut vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	1 [Réf]	-
Complètement vacciné :	0,140	0,051 - 0,383	0,000

La vaccination complète représentait un facteur protecteur contre l'évolution et la survenue de forme sévère et grave de la maladie COVID-19 chez les patients avec et sans comorbidités associées ainsi que les patients non diabétiques, hypertendus ou non hypertendus,

les patients sans cardiopathies, pneumopathies et non atteints par des cancers solides actifs ou hémopathies, la relation entre le statut vaccinal et l'évolution de la maladie était statistiquement significative chez ses groupes de patients avec une P-valeur < 0,05.

1.5. Corrélation statut vaccinal-évolution selon le schéma vaccinal :

Tableau IX : Corrélation statistique du statut vaccinal et l'évolution selon le schéma vaccinal

	Odds ratio (OR)	IC à 95%	P-valeur
Schéma vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
3 doses :	0,138	0,049 - 0,381	0,001
Schéma vaccinal :			
Partiellement/Non vacciné :	1 [Réf]	-	-
2 doses récentes < 4 mois :	NA	NA	0,996

Les patients complètement vaccinés avec un schéma vaccinal de 3 doses, avaient un risque moindre d'évoluer vers une forme grave de la maladie par rapport au groupe de patients partiellement ou non vaccinés, la relation a été statistiquement significative (P = 0,001 < 0,05), alors que cette relation n'était pas significative lors de l'analyse des patients complètement vaccinés ayant reçu deux doses récentes à moins de 4 mois du moment de l'infection (P = 0,996 > 0,05).

❖ Récapitulatif :

À partir des résultats statistiques et analytiques de notre étude, la vaccination complète était un facteur protecteur contre l'évolution vers des formes sévères ou critiques de la maladie COVID-19 et la relation statut vaccinal-évolution était statistiquement significative chez :

- La population globale confondue incluse dans notre série ;
- Les patients de sexe masculin ;
- Les sujets d'âge supérieur à 60 ans ;
- Les cas avec ou sans comorbidités associées ;
- Les hypertendus ou non, les personnes non diabétiques, non connus avec une cardiopathie, pneumopathie, cancer solide actif ou hémopathie ;
- Les patients ayant reçu un schéma vaccinal complet avec 3 doses du vaccin.

2. Efficacité du vaccin :

Tableau X : Efficacité du vaccin contre les formes sévères graves de la maladie

	Efficacité du vaccin	IC à 95%
Global	84,4 %	59,7 - 93,9 %
Sexe :		
Masculin	93,5 %	97,8 - 81,5 %
Féminin	NA	NA
Tranches d'âge		
< 20 ans	NA	NA
20-39 ans	NA	NA
40-59 ans	NA	NA
≥ 60 ans	72,6 %	19 - 90,8 %
Comorbidités		
Avec comorbidités	70,4 %	5,3 - 90,7 %
Sans comorbidités	88,3 %	35 - 97,9 %
Diabète		
Oui	NA	NA
Non	89,1 %	63,7 - 96,8 %
HTA		
Oui	91,7 %	21,2 - 99,9 %
Non	79 %	38,1 - 92,9 %
Cardiopathies		
Oui	NA	NA
Non	80,3 %	93,9 - 92,9 %
Pneumopathies		
Oui	NA	NA
Non	84,7 %	60,6 - 94,1 %
Cancers solides / Hémopathies		
Oui	NA	NA
Non	86 %	61,7 - 94,9 %
Schéma vaccinal		
3 doses	86,2 %	61,9 - 95,1 %
2 doses récentes < 4 mois	NA	NA

L'efficacité globale de la vaccination complète contre l'évolution vers les formes sévères ou graves de la maladie COVID-19 dans notre série était de l'ordre de 84,4% (CI 95%, 78 – 89%).

L'efficacité de la vaccination complète a été également étudiée chez des sous groupes de la population incluse dans notre étude selon la tranche d'âge et les comorbidités associées et qui a démontrée une meilleure efficacité chez la population n'ayant pas de comorbidités associées atteignant 88,3 % (CI 95%, 35 – 97,9 %), les patients non diabétiques 89,1 % (CI 95%, 63,7 – 96,8 %), les hypertendus 91,7 % (CI 95%, 21,2 – 99,9 %), ainsi que les sujets non suivis pour pneumopathie, cancer solide actif ou hémopathie chez qui l'efficacité du vaccin était respectivement de l'ordre de 84,7 % (CI 95%, 60,6 – 94,1 %) et 86 % (CI 95%, 61,7 – 94,9 %). Inversement chez les patients avec des comorbidités associées 70,4 % (CI 95%, 5,3 – 90,7 %), les non connus hypertendus 79 % (CI 95%, 38,1 – 92,9 %), et les cas avec des cardiopathies 80,3 % (CI 95%, 93,9 – 92,9 %) l'efficacité du vaccin anti-SARS-CoV-2 a été réduite par rapport à la population générale.

L'étude et l'analyse statistique de l'efficacité du vaccin en fonction du schéma vaccinal ont objectivé une efficacité plus marquée avec un schéma à trois doses 86,2 % (CI 95%, 61,9 – 95,1 %) comparée à l'efficacité globale du vaccin 84,4% (CI 95%, 78 – 89%).



DISCUSSION



Discussion théorique

I. La maladie de la COVID-19 :

1. Généralités :

Les coronavirus ou « virus à couronne » sont des virus à ARN très anciens à hôtes multiples, qui datent de plusieurs centaines de millions d'années, faisant partie de la famille des Coronaviridae et affectent principalement les oiseaux et les mammifères, y compris les humains et les chauves-souris.

Trois coronavirus hautement pathogènes sont apparus dans la population humaine à la suite d'événements de contagion provenant d'animaux sauvages au cours des deux dernières décennies : le SRAS-CoV, le MERS-CoV, et plus récemment le SRAS-CoV-2 [3].

Cette nouvelle souche est apparue la première fois chez des patients de la région de Wuhan en Chine présentant une symptomatologie respiratoire d'allure virale et qui avaient en commun la visite du marché de fruits de mer de Wuhan quelques semaines avant le début des symptômes.

Jusqu'à présent, l'infection par le SRAS-CoV-2 continue de se propager et le virus constitue un véritable problème de santé publique, bien que de nombreux moyens conjoints de prévention ont été mis en place.

Vu l'absence de traitement curatif antiviral spécifique, d'énormes efforts et ressources mondiaux ont été mobilisés et investis dans le but du développement et de l'élaboration d'un vaccin efficace et sécurisé.

2. Données épidémiologiques :

2.1. Épidémiologie mondiale :

La Chine a signalé l'épidémie officiellement la première fois le 16 novembre 2019, suite à l'identification du virus responsable qui a été isolé sur des prélèvements des voies aériennes de plusieurs patients et qui sera ensuite nommé SARS-CoV-2 [4].

La maladie s'est progressivement propagée dans le monde entier devenant un problème majeur de santé publique par ses répercussions : sanitaires, économiques, budgétaires, sociétales, et politiques.

Wang et al. ont montré dans leur étude que la première épidémie qui s'est propagée rapidement de Wuhan à toute la Chine continentale est fort probablement liée à la transmission par moyen de transport. Comme Wuhan est l'un des grands centres de transport en Chine, elle a permis à des millions de personnes de quitter la ville et de faire propager le virus pendant la ruée vers les voyages de la fête du printemps. La transmission par transport international par bateau de croisière et avion a joué un rôle important dans la l'extension de l'épidémie de la Chine continentale vers l'Asie, puis vers les autres continents [5].

Des stratégies de vaccination communautaires ont été de mise par l'ensemble des gouvernements mondiaux dans le but de la prévention de l'infection à la COVID-19 et de ses formes sévères, par l'obtention d'une immunité collective et protectrice.

À l'échelle mondiale globale, à la date du 10 février 2022 [6] :

- Un nombre total de 406 182 108 cas a été enregistré depuis le début de la pandémie
- 5 819 953 décès secondaires à l'infection au SARS-CoV-2 ont été enregistrés, le taux mondial de létalité est d'environ 1,43%
- Un nombre total de 10 342 429 046 de doses ont été administrées, soit 53.61% de la population générale mondiale a complété le schéma vaccinal initial.

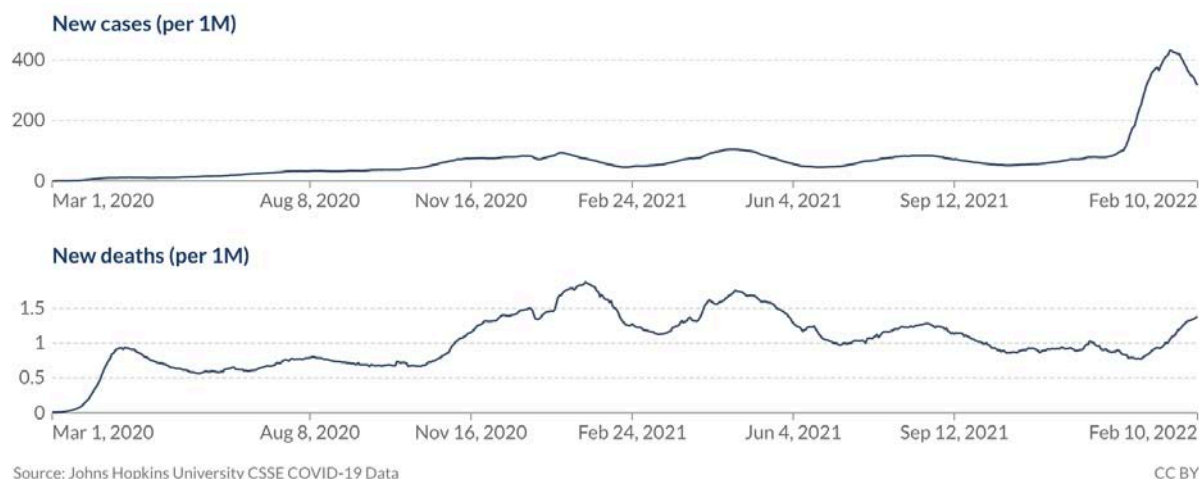


Figure 29 : Évolution des cas confirmés COVID-19 et des décès à l'échelle mondiale (Our World in Data)

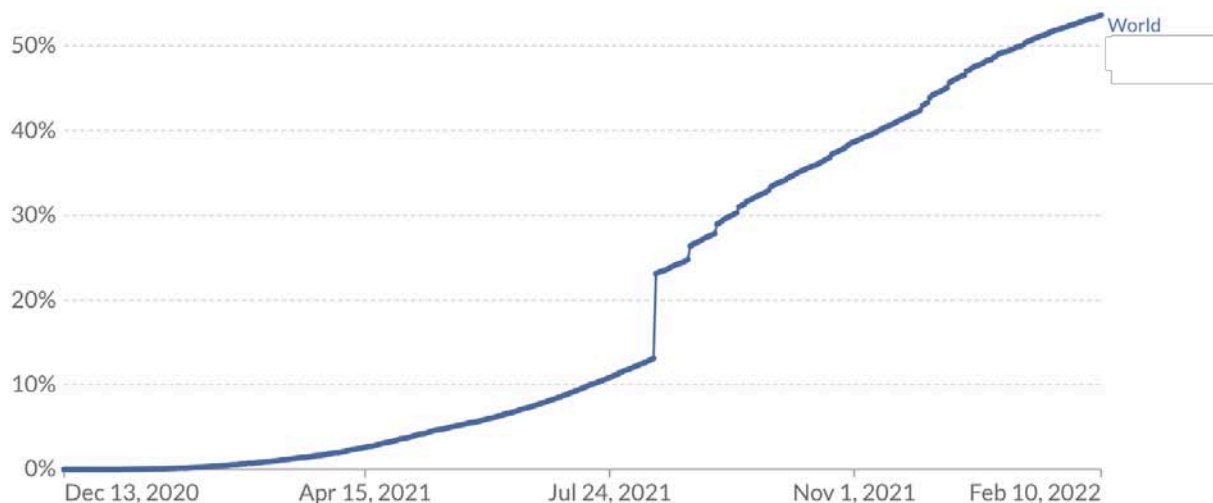


Figure 30 : Evolution de la population mondiale complètement vaccinée contre la COVID-19 (Our World in Data)

2.2. Situation épidémiologique national au Maroc :

Le premier cas COVID-19 au Maroc a été déclaré le 2 mars 2020, il s'agissait d'un homme de 39 ans, originaire et résidant à Casablanca, qui s'est rendu dans un pays européen et est revenu au Maroc le 27 février 2020. Alors que le premier décès causé par la COVID-19 a été annoncé le 12 mars 2020 et le premier cas de transmission locale a été enregistré le 13 mars 2020 [8].

La situation épidémiologique de la maladie au Maroc a évolué dans le temps en plusieurs stades et phases caractérisés par des temps de maîtrise de la pandémie et des vagues qui étaient marquées par une augmentation importante et régulière du nombre de nouveaux cas et de décès [1].

En matière de répartition spatiale des cas, les 12 régions du Maroc ont été touchées, des taux d'attaque variables selon la région ont été constatés, avec des extrêmes enregistrés entre la région de Casablanca-Settat 38.07% des cas et la région de Dakhla-Oued Eddahab qui a enregistré 0.95% des cas.

À la date du 10 Février 2022 le Maroc a dénombré selon Ministère de la Santé et de la Protection Sociale du Maroc 1 152 414 cas confirmés depuis le début de la pandémie et 15 727 décès, avec un taux national de létalité de l'ordre de 1.36% [10].

Selon les données rendues publiques par le ministère de la santé, parmi les cas détectés du 2 mars 2021 au 21 septembre 2022, les cas asymptomatiques à l'admission représentaient 74,9%, les cas bénins représentaient 14,1%, les cas modérés représentaient 9,6%, les cas graves représentaient 1 %, et les cas critiques représentaient 0,4 % [9].

Le Maroc, comme l'ensemble des pays au cours de la pandémie a enregistré des infections par les 5 cinq variants du SARS-CoV-2 : Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) et Omicron (B.1.1.529).

Le Maroc comme étant l'un des pays les plus convaincus de la puissance de la vaccination pour faire face à la propagation de la COVID-19 intègre le 29 janvier 2021 la perspective vaccinale contre la Covid-19, en établissant une stratégie bien définie qui permettra d'atteindre une immunité collective.

Le Maroc jusqu'à ce jour le 10 février 2022 a pu délivrer [10] :

- La 1ère dose du vaccin à 24 696 543 personnes ;
- La 2ème dose du vaccin à 23 129 582 personnes ;
- La 3ème dose du vaccin à 5 004 535 personnes.

Autres que la campagne vaccinale contre la Covid-19, le Maroc a adopté plusieurs mesures préventives : confinement stratégique, couvre-feu, distanciation social et physique, fermeture des frontières...

L'économie marocaine comme l'économie mondiale, était frappée à plein fouet par les effets négatifs de la pandémie qui ont engendré une récession économique, d'autant que l'économie marocaine s'appuie fortement sur l'importation de l'étranger, le tourisme et les investissements directs de l'étranger. L'économie a été également affectée par la baisse de la demande intérieure en raison de la fermeture de diverses activités afin de contrôler la propagation de la pandémie sur le territoire [11].

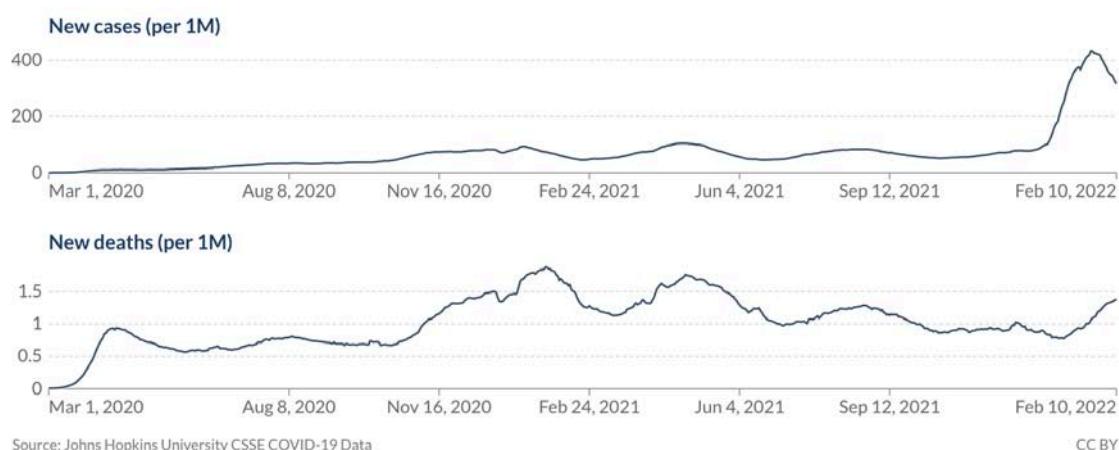


Figure 31 : Évolution des cas confirmés COVID-19 et des décès au Maroc (Our World in Data)

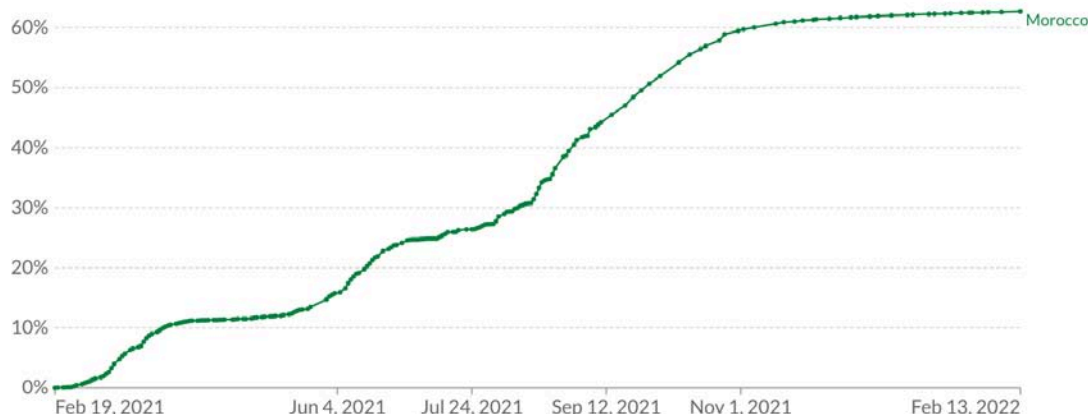


Figure 32 : Évolution des personnes complètement vaccinées contre la COVID-19 au Maroc (Our World in Data)

3. Coronavirus :

3.1. Historique du coronavirus :

Les coronavirus ou « virus à couronne » sont des virus à ARN très anciens à hôtes multiples, qui datent de plusieurs centaines de millions d'années, fait partie de la famille des Coronaviridae et affectent principalement les oiseaux et les mammifères, y compris les humains et les chauves-souris.

Au cours des deux dernières décennies, trois coronavirus hautement pathogènes ont émergé dans la population humaine à la suite d'événements de contagion provenant d'animaux sauvages pouvant provoquer des pneumopathies graves [3] :

- Le SRAS-CoV ou le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère apparu en 2002 ;
- Le MERS-CoV ou le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient apparu en 2011 ;
- Plus récemment, le SRAS-CoV-2 ou le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 apparu en 2019.

Avant la révélation de ces virus, ils sont restés longtemps pendant des centaines d'années quiescents en vue l'absence des conditions et de l'écosystème qui permettent leur transformation en agents pathogènes [11]. La transformation de ces agents en virus potentiellement dangereux est essentiellement liée à la perte de biodiversité des écosystèmes causée par la conversion des habitats naturels en écosystèmes agricoles et/ou urbains, qui ont multiplié le contact entre l'Homme et la faune, et parmi elle, des réservoirs de zoonoses potentielles [13].

a. SARS-CoV :

Le SARS-CoV a été identifié pour la première fois chez l'homme en novembre 2002 dans la province du Guangdong, en Chine [14].

Les études épidémiologiques indiquent que la majorité des premiers patients atteints du SRAS-CoV ont été en contact avec des animaux sauvages commercialisés dans les marchés de la province du Guangdong avant d'être admis à l'hôpital ce qui a permis la découverte de la source directe du SARS-CoV [15].

Bien qu'il y ait eu plusieurs cas de transmission animal-Homme du SARS-CoV de en 2003-2004, aucune transmission interhumaine ne s'est produite [16].

Cet agent infectieux a causé une épidémie de pneumonie atypique qui s'est caractérisée généralement par une fièvre élevée et des symptômes respiratoires légers évoluant rapidement vers une pneumonie en quelques jours [14].

La maîtrise totale de l'épidémie a été déclaré en juillet 2003 suite à l'application de plusieurs moyens préventifs essentiellement la fermeture de ces marchés, l'interdiction du commerce des animaux sauvages et l'application de quarantaines strictes [13].

Le SARS-CoV a touché selon l'OMS à sa déclaration du 11 juillet 2003 en fin de la pandémie, 8437 individus et a causé 813 décès (9,6 % de mortalité) dans le monde représentant ainsi la première pandémie bien documentée de ce siècle [14].

b. MERS-CoV :

En juin 2012, un nouveau coronavirus humain a été identifié chez un homme d'affaires saoudien décédé suite à pneumopathie aiguë compliquée d'une insuffisance rénale, le virus a été ensuite isolé dans les expectorations du patient [17].

Contrairement au SRAS-CoV, qui a été contenu dans l'année suivante son émergence, le MERS-CoV continue de circuler et de provoquer des infections humaines avec des cas sporadiques intermittents, des petites épidémies communautaires et nosocomiales au Moyen-Orient avec un risque considérable de propagation à l'échelle mondiale [18].

Plusieurs épidémies à transmission interhumaine du MERS-CoV se sont produites, la plus importante en dehors du Moyen-Orient s'étant produite en Corée du Sud en 2015 [19].

Selon les résultats épidémiologiques de l’OMS en 2022, une vingtaine de cas ont été diagnostiqués positifs au MERS-CoV, témoignant de l’activité continue de cette infection [20].

c. SARS-CoV-2 :

Le SRAS-CoV-2 (initialement nommé nCoV-2019) a été détecté en décembre 2019 après le séquençage d’échantillons cliniques d’un groupe de patients à Wuhan en Chine, qui ont développé une pneumopathie de cause inconnue [22].

Par ses caractéristiques virologiques essentiellement la transmission interhumaine rapide, ce nouveau virus a causé l’une des plus mortelles pandémies des 50 dernières années [23].

Ce virus est toujours actif jusqu’à ce jour, affectant des centaines de milliers de personnes et responsable sur des milliers de décès par jour à travers le monde.

Jusqu’à présent 5 cinq variants du SARS-CoV-2 ont été identifiés depuis le début de la pandémie : Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) et Omicron (B.1.1.529) [3]. L’émergence de ces nouveaux variants du SRAS-CoV-2 a une grande menace sur les efforts consacrés pour le développement des vaccins et la vaccination de masse à l’échelle mondiale contre la Covid-19 [23].

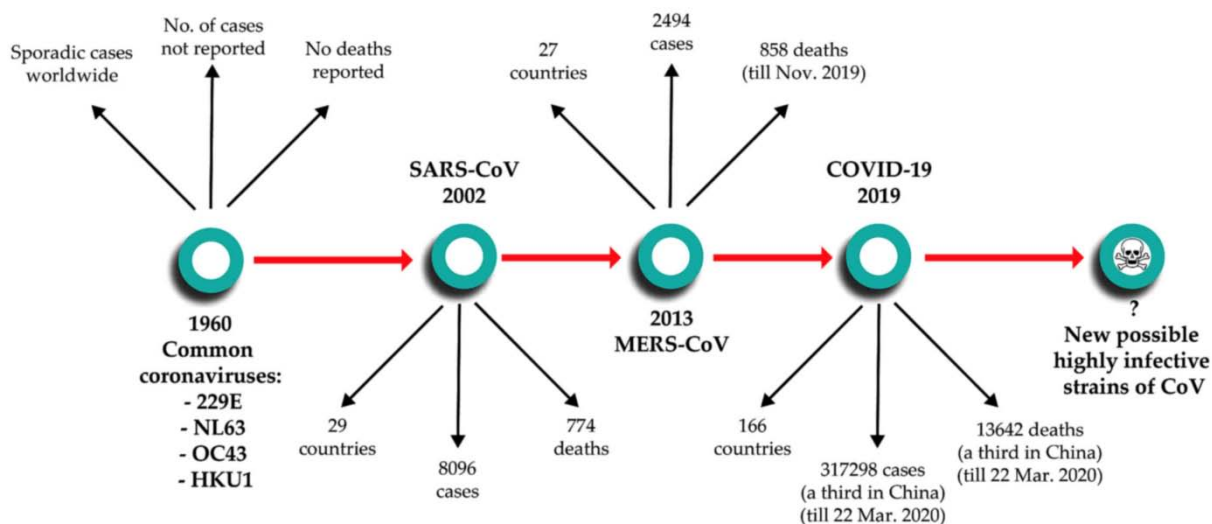


Figure 33 : Histoire et chronologie des coronavirus

3.2. Agent pathogène :

a. Taxonomie et classification :

Depuis une vingtaine d'années, la taxonomie des coronavirus a été revue plusieurs fois par l'ICTV. Au départ, la classification était basée sur des réactivités sérologiques croisées à la protéine de pointe virale "protéine Spike". Hors la classification actuelle est basée sur des analyses de séquences comparatives des gènes et des protéines géniques, y compris la phylogénie, la synthèse et le contenu des gènes partagés. Le choix des protéines et les méthodes utilisées pour l'analyse ont progressivement évolué depuis le début de ce siècle [24].

Selon la dernière taxonomie de l'ICTV, les Coronavirus appartiennent à :

- Type : virus
- Ordre : Nidovirales.
- Sous ordre : Coronidovirineae.
- Famille : Coronaviridae.
- Sous-famille : Orthocoronavirinae.
- Genre : Betacoronavirus.

Il existe à noter quatre genres de coronavirus : α , β , γ , δ . Les coronavirus humains (HCoV) sont classés en [2] :

- α -CoV : HCoV-229E et NL63 ;
- β -CoV : MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2, HCoVOC43 et HCoV-HKU1.

Cliniquement on distingue [25] :

- Quatre coronavirus humains faiblement pathogènes : le HCoV-229E, le HCoV-NL63, le HKU1 et l'OC43,
- Trois coronavirus humains hautement pathogènes : le MERS-CoV, le SARS-CoV et le SARS-CoV-2.

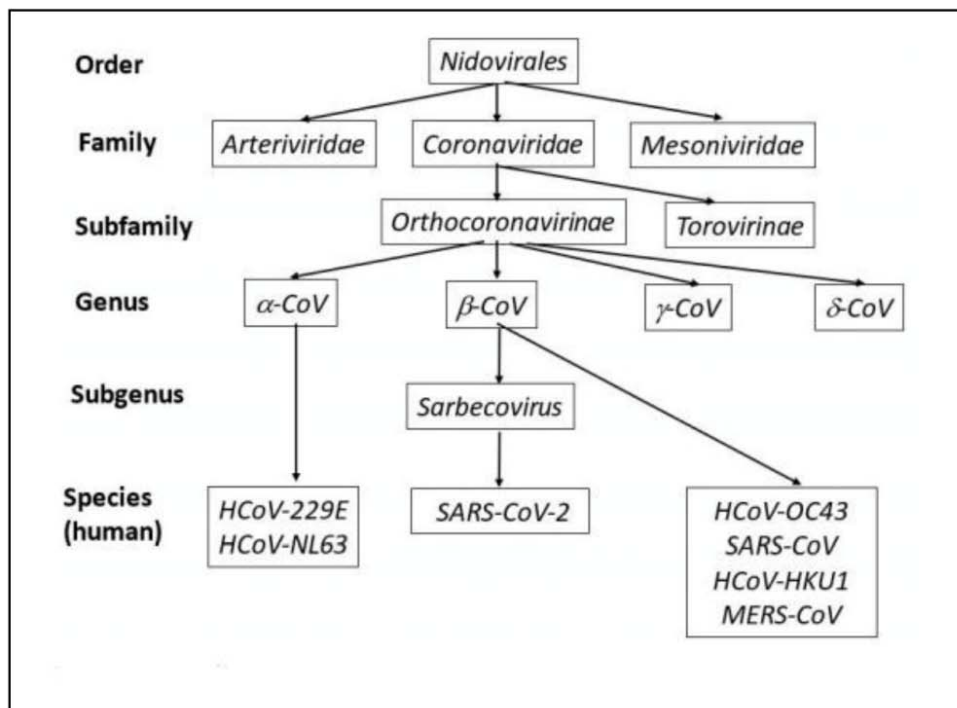


Figure 34 : Classification et taxonomie des coronavirus

b. Nomenclature :

« Corona » en latin signifie « halo » ou « couronne », le nom « coronavirus » vient de la présence des projections en forme de couronne sur les surfaces du virus [1].

Initialement nommé « coronavirus ou pneumonie de Wuhan » puis « nouveau coronavirus 2019 » (nCoV-2019). Son nom actuel est SARS-CoV-2 acronyme du Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2-, était choisi et officialisé le 11 février 2020 par l'ICTV [26].

La forme longue en français de l'acronyme SARS-CoV-2 était désignée par l'OMS, tandis que l'Office québécois de la langue française « coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 » [26].

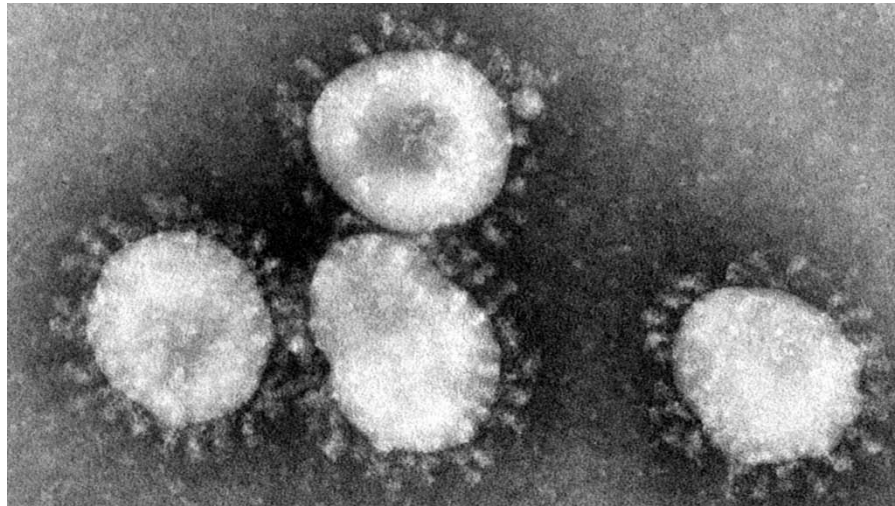


Figure 35 : Vue du coronavirus sur microscope électronique (ME) objectivant l'aspect en « couronne »

c. Caractéristiques structurales :

Comme les autres coronavirus, le SRAS-CoV-2 est un virus enveloppé, de forme sphérique, d'un diamètre compris entre 80 et 200 nm, contenant un ARN simple brin de polarité positive d'environ 30 kb [27].

De point de vu structural les coronavirus présentent de l'extérieur vers l'intérieur [28] :

- La glycoprotéine Spike (S) ;
- L'enveloppe ;
- La membrane ;
- La nucléocapside.

La glycoprotéine Spike (S) : Glycoprotéine transmembranaire, il s'agit de la composante qui confère au virus l'aspect en couronne en microscopie électronique, elle interagit par l'intermédiaire de ces deux sous-unités : S1 et S2 avec le récepteur de la membrane plasmique de la cellule cible pour favoriser la pénétration du virus [29].

L'enveloppe virale est constituée d'une bicouche phospholipidique dans laquelle sont jointes des glycoprotéines de surface de 4 types (M, S, HE et E) :

- La glycoprotéine M : la protéine la plus abondante à l'extérieur de la membrane virale. Elle agit en liant le génome à la surface interne de la membrane de la cellule hôte [30].
- La glycoprotéine d'enveloppe E : la plus petite des principales protéines structurales, composée d'environ 75 à 109 acides aminés et participe à l'assemblage viral et à la libération des virions [31].
- La protéine HE ou Hémagglutinine Estérase : une hémagglutinine semblable à celle du virus de la grippe. Elle a une activité acétyl-estérase et agit en facilitant l'entrée du virus dans la cellule hôte. Elle joue également un rôle important dans la pathogenèse des coronavirus qui contiennent une telle protéine dans leur structure virale [31].

La membrane : Segment intermédiaire qui renferme la nucléocapside, et fusionne avec la membrane de la cellule hôte [32].

La nucléocapside : il s'agit d'une protéine structurale de forme hélicoïdale qui forme des complexes ribonucléoprotéiques avec l'ARN génomique, interagit avec la protéine membranaire virale lors de l'assemblage du virion et joue un rôle essentiel dans l'amélioration de l'efficacité de la transcription et de l'assemblage du virus [33].

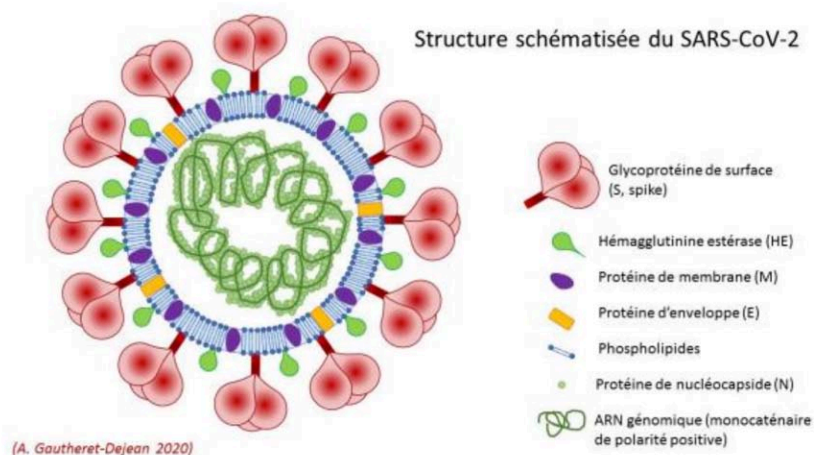


Figure 36 : Structure schématisée du virus SARS-CoV-2

d. Génome viral :

Le génome de SRAS-CoV-2 est une molécule d'ARN à brin simple de sens positif, coiffé en 5', contenant la plus grande taille de génome parmi tous les virus à ARN connus, allant de 26,4 à 31,7 kb [34].

La composition génomique du SRAS-CoV-2 est faite de 13 à 15 trames de lecture ORF, contenant environ 30 000 nucléotides. Le génome contient 38% du taux de GC et 11 gènes codants pour 27 protéines [34].

Les deux tiers du génome sont situés à l'extrémité 5' et codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale [35,36].

Le tiers restant du génome se situe à l'extrémité 3' et code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires : la protéine Spike, l'Hémagglutinine-Esterase et les protéines de membrane M et d'enveloppe E ainsi que la protéine de capsid N [36].

L'analyse phylogénétique a montré que le génome du SRAS-CoV-2 présente une similitude de 80 % avec celui du coronavirus du SRAS et identique à environ 50 % avec celui du MERS-CoV [37]. La séquence de la protéine Spike a montré une similitude d'environ 76% à 78% entre le SRAS-CoV-2 et le SRAS-CoV, cette similitude de séquence est à l'origine de la capacité des deux virus à se lier au même récepteur cellulaire hôte qui est l'ACE-2 [38].

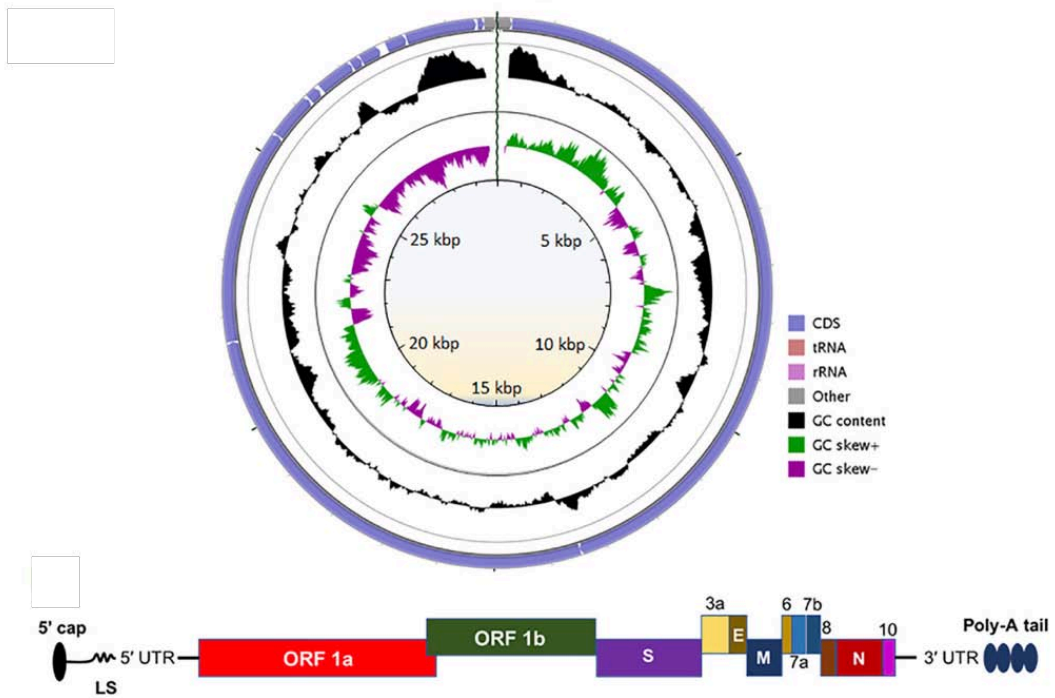


Figure 37 : Architecture et organisation du génome du SARS-CoV-2

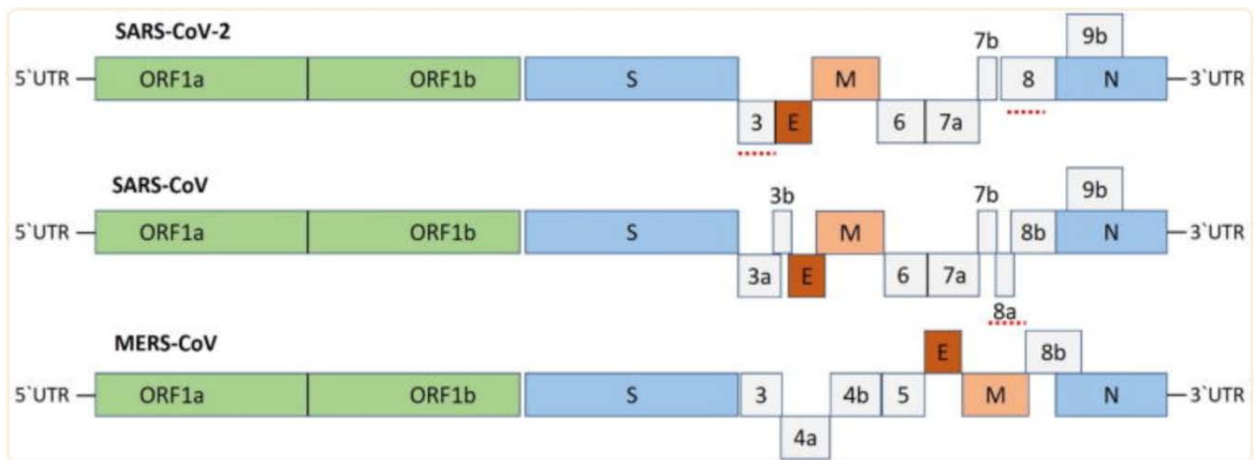


Figure 38 : Comparaison de l'organisation du génome des bêta-coronavirus : SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS-CoV

e. Variants du SARS-COV-2 :

Comme tout autre virus à ARN, le SRAS-CoV-2 est sujet à une évolution génétique avec le développement de mutations au fil du temps, donnant naissance à de multiples variants mutants qui peuvent avoir des caractéristiques différentes de celles de ses souches ancestrales [3].

e.1. Variants préoccupants du SARS-CoV-2 :

Plusieurs variants du SRAS-CoV-2 ont été décrits au cours de cette pandémie, parmi lesquels seuls quelques-uns sont considérés comme des variants préoccupants VOC par l'OMS, compte tenu de leur impact sur la santé publique mondiale [3].

Un variant du SRAS-CoV-2 est considéré comme variant préoccupant selon l'OMS s'il est associé [39] :

- À l'augmentation de la transmissibilité ou évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19 ;
- **OU** à l'augmentation de la virulence ou modification du tableau clinique ;
- **OU** à la diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et des mesures sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles.

Sur la base de la récente mise à jour épidémiologique de l'OMS, du 11 Décembre 2021, cinq VOCs du SARS-CoV-2 ont été identifiés depuis le début de la pandémie :

- Variant Alpha (B.1.1.7) :

Premier variant préoccupant décrit au Royaume-Uni (UK) fin Décembre 2020 [3],

Ce variant préoccupant circulait au Royaume-Uni depuis septembre 2020, Il a été signalé qu'il était 43% à 82% plus transmissible [40].

Le SARS-CoV-2 B.1.1.7 a fait l'objet de plusieurs études au Royaume-Uni qui ont rapporté que le risque relatif de mortalité des patients infectés par le variant de la lignée B.1.1.7 était élevé de 1,64% [41].

– Variant Beta (B.1.351) :

Signalé pour la première fois en Afrique du Sud en décembre 2020 [3],

Ce variant présente un risque accru de transmission et une réponse diminuée au traitement par les anticorps monoclonaux, aux sérums de convalescence [42].

– Variant Gamma (P.1) :

Signalé pour la première fois au Brésil en début janvier 2021 [3],

De même que le variant Beta (B.1.351), sa réponse au traitement par anticorps monoclonaux et aux sérums de convalescence est diminuée [41].

– Variant Delta (B.1.617.2) :

Signalé pour la première fois en Inde en décembre 2020 [3],

Le variant Delta était initialement considéré comme un variant d'intérêt. Cependant, ce variant s'est rapidement répandu dans le monde, ce qui a incité l'OMS à le classer comme variant préoccupant en mai 2021 [3].

– Variant Omicron (B.1.1.529) :

Signalé pour la première fois en Afrique du Sud en novembre 2021 [3],

Le variant Omicron a été rapidement reconnu comme un VOC en raison de la présence de plus de 30 mutations de la protéine Spike du virus ainsi que la forte augmentation du nombre de cas observés en Afrique du Sud [43].

La modélisation initiale suggère qu'Omicron montre une augmentation de 13 fois de contagiosité virale et 2,8 fois plus par rapport au variant Delta [44].

Les premiers rapports suggèrent également que la réponse au traitement par anticorps monoclonaux est diminuée [44].

Variants anciennement préoccupants :

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO*	Clade GISAID	Clade Nextstrain	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	Royaume-Uni, septembre 2020	Variants préoccupants : 18 décembre 2020 Variant anciennement préoccupant : 9 mars 2022
Bêta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	Afrique du Sud, mai 2020	Variants préoccupants : 18 décembre 2020 Variant anciennement préoccupant : 9 mars 2022
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brésil, novembre 2020	Variants préoccupants : 11 janvier 2021 Variant anciennement préoccupant : 9 mars 2022
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A, 21I, 21J	Inde, octobre 2020	VOI : 4 avril 2021 VOC : 11 mai 2021 Ancien VOC : 7 juin 2022

Figure 39 : Variants anciennement préoccupants selon l'OMS

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO*	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Surveillance des changements supplémentaires d'acides aminés°	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Omicron*	B.1.1.529	GR/484A	21K, 21L, 21M, 22A, 22B, 22C, 22D	+S:R346K +S:L452X +S:F486V	Plusieurs pays novembre 2021	VUM: 24 novembre 2021 VOC: 26 novembre 2021

Figure 40 : Variants préoccupants (VOC) circulants selon l'OMS

e.2. Variants d'intérêt du SARS-CoV-2 :

Les variants d'intérêt VOI sont définis selon l'OMS comme des variants qui [39] :

- Présentent des modifications génétiques dont on sait qu'elles affectent ou dont on prévoit qu'elles affecteront les caractéristiques du virus telles que la transmissibilité, la gravité de la maladie, l'échappement immunitaire, la capacité d'échapper au diagnostic ou au traitement.

- **ET** causent une transmission communautaire importante ou plusieurs foyers de COVID-19, dans plusieurs pays, entraînant une prévalence relative croissante ainsi qu'une augmentation du nombre de cas dans le temps, ou d'autres conséquences épidémiologiques observables qui font craindre un risque émergent pour la santé publique mondiale.

Jusqu'à présent depuis le début de la pandémie, l'OMS a décrit huit variants d'intérêt, à savoir :

- Epsilon (B.1.427 et B.1.429) ;
- Zêta (P.2) ;
- Eta (B.1.525) ;
- Thêta (P.3) ;
- Iota (B.1.526) ;
- Kappa (B.1.617.1) ;
- Lambda (C.37) ;
- et Mu (B.1.621).

Tableau XIII : Variants d'intérêt du SARS-CoV-2 selon l'OMS

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO*	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Epsilon	B.1.427 B.1.429	GH/452R.V1	21C	États-Unis d'Amérique, mars 2020	Variants à suivre : 5 mars 2021 Variants anciennement à suivre : 6 juillet 2021
Zéta	P.2	GR/484K.V2	20B/S.484K	Bésil, avril 2020	Variants à suivre : 17 mars 2021 Variants anciennement à suivre : 6 juillet 2021
Èta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Plusieurs pays, décembre 2020	Variants à suivre : 17 mars 2021 Variants anciennement à suivre : 20 septembre 2021
Thêta	P.3	GR/1092K.V1	21E	Philippines, janvier 2021	Variants à suivre : 24 mars 2021 Variants anciennement à suivre : 6 juillet 2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	États-Unis d'Amérique, novembre 2020	Variants à suivre : 24 mars 2021 Variants anciennement à suivre : 20 septembre 2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	Inde, octobre 2020	Variants à suivre : 4 avril 2021 Variants anciennement à suivre : 20 septembre 2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Pérou, décembre 2020	Variants à suivre : 14 juin 2021 Variants anciennement à suivre : 9 mars 2022
Mu	B.1.621	GH	21H	Colombie, janvier 2021	Variants à suivre : 30 août 2021 Variants anciennement à suivre : 9 mars 2021

Le séquençage génomique périodique d'échantillons viraux reste d'une importance fondamentale, en particulier dans le contexte des pandémies mondiales, car il permet de détecter tout nouveau variant génétique du SRAS-CoV-2 [3].

f. Épidémiologie :

f.1. Origine et réservoir viral :

Initialement on pensait que les coronavirus n'infestaient que les animaux jusqu'à ce que le monde soit témoin d'une épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) causée par le SRAS-CoV, en 2002 à Guangdong, en Chine [7]. Seulement une décennie plus tard, un autre

coronavirus pathogène, connu sous le nom MERS-CoV a provoqué une endémie dans les pays du Moyen-Orient [7].

Fin 2019, l'OMS a été informée par le gouvernement chinois de plusieurs cas de pneumonie d'étiologie inconnue. L'épidémie a été déclenchée à partir du marché des fruits de mer du Hunan dans la ville de Wuhan en Chine et a rapidement infecté plus de 50 personnes. Des animaux vivants sont fréquemment vendus sur le marché des fruits de mer du Hunan, comme les chauves-souris, les grenouilles, les serpents, les oiseaux, les marmottes et les lapins [44].

Le 12 janvier 2020, la Commission nationale de la santé de Chine a publié de plus amples détails sur l'épidémie, suggérant qu'il s'agit d'une pneumonie d'origine virale. À partir de l'analyse basée sur la séquence des isolats des patients, le virus a été identifié comme un nouveau coronavirus le SARS-CoV-2 qui a été isolé et identifié [44].

Si le SARS-CoV-2 responsable de la Covid-19 a été isolé et identifié, il n'a pas été possible de déterminer l'origine véritable de ce virus ni les animaux ayant pu éventuellement le transmettre dans Wuhan. Très rapidement la chauve-souris a été suspectée suite à des résultats de nombreuses études qui ont démontré une similitude génomique d'environ 96.2% avec une souche voisine du SRAS-CoV, dénommé RaTG13 spécifique de la chauve-souris. Cette souche avait été isolé chez la chauve-souris fer à cheval Rhinolophe à Yunnan [45].

Selon l'OMS, trois hypothèses sur l'origine de la pandémie [46] :

- Transmission zoonotique directe à partir de la chauve-souris à l'homme ;
- À partir d'un hôte intermédiaire : chat, chien viverrin, blaireau-furet, pangolin ;
- Des produits alimentaires, notamment des produits congelés.

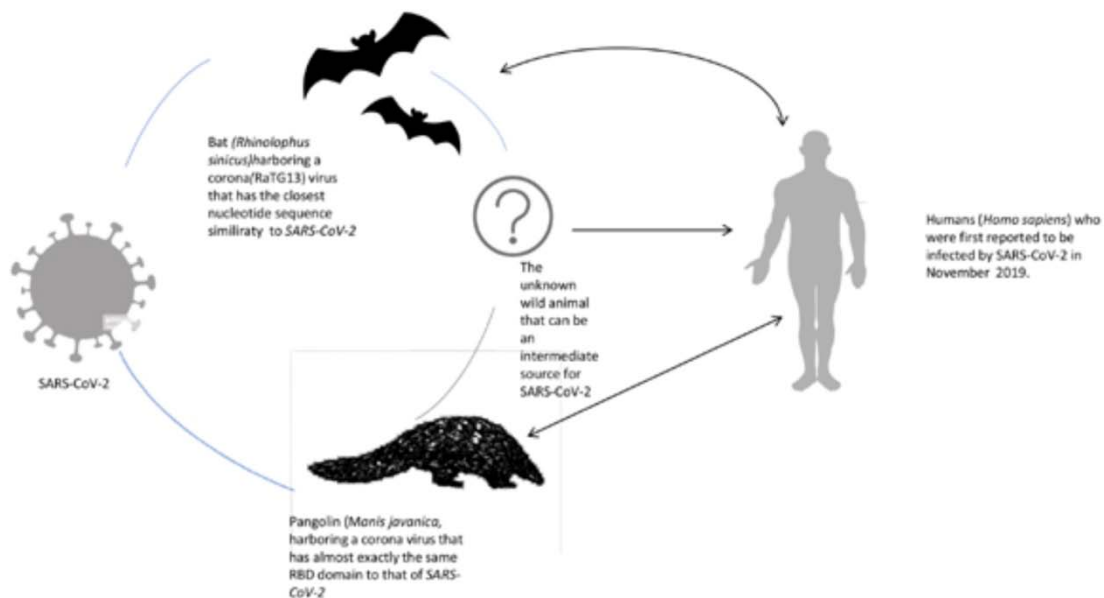


Figure 42 : Origines et réservoirs probables du SARS-CoV-2

f.2. Contagiosité et taux de reproduction :

Le taux de reproduction R_0 est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée à cet agent infectieux. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action et de mesures de sécurité [47].

La transmission interhumaine du Sars-CoV-2 possède un taux de reproduction de base variable, cette variabilité du taux de reproduction, revient essentiellement aux variants, aux pays, aux mesures préventives (confinement, couvre feu, distanciation social et physique...) [47].

Selon l'étude menée par Ying Liu et coll, le variant Delta avait R_0 mondial moyen de 5,08, ce qui est beaucoup plus élevé que le R_0 de la souche ancestrale Gamma de 2,79 [48].

Les résultats de l'étude faite par le même auteur Ying Liu et coll, ont montré que le taux de reproduction R_0 mondial moyen du variant Omicron et de l'ordre de 9,5, qui traduit une transmissibilité 1,6 fois plus élevée que le variant Delta [49].

f.3. Transmission :

Initialement, il a été suggéré que les patients infectés par le SARS-CoV-2 en Chine pourraient avoir visité le marché des fruits de mer où des animaux vivants étaient vendus, ou avoir consommé des animaux ou des oiseaux infectés. Cependant, des enquêtes plus approfondies ont révélé que certaines personnes avaient contracté l'infection même sans avoir visité le marché. Ces observations ont évoqué une capacité de propagation interhumaine de ce virus, qui a ensuite été signalé dans plus de 100 pays dans le monde [50].

La transmission interhumaine du virus SARS-CoV-2 a été ensuite confirmée en février 2020 après qu'une contamination intrafamiliale ait été rapportée [51].

❖ Transmission aérienne :

La transmission aérienne représente le mode de transmission dominant pour le SARS-CoV-2 par l'exposition de la muqueuse respiratoire d'une personne saine aux gouttelettes de la salive, émises par une personne infectée lors de la toux, éternuement ou la parole.

Les gouttelettes sont des particules mesurant plus de 5 µm et qui tombent sur le sol à distance de 2 mètres du site de leur émission d'où le rôle crucial de la distanciation sociale et le port des masques dans la prévention de l'infection [52].

Des études suggèrent un rôle potentiel des aérosols dans la transmission du SARS-CoV2. Les aérosols sont des particules mesurant moins de 5 µm et les particules virales peuvent y rester vivantes durant plusieurs heures, l'émission des particules virales dans les aérosols pourrait se faire par la simple respiration normale d'où le rôle des personnes asymptomatiques porteuses du virus dans la transmission communautaire [53].

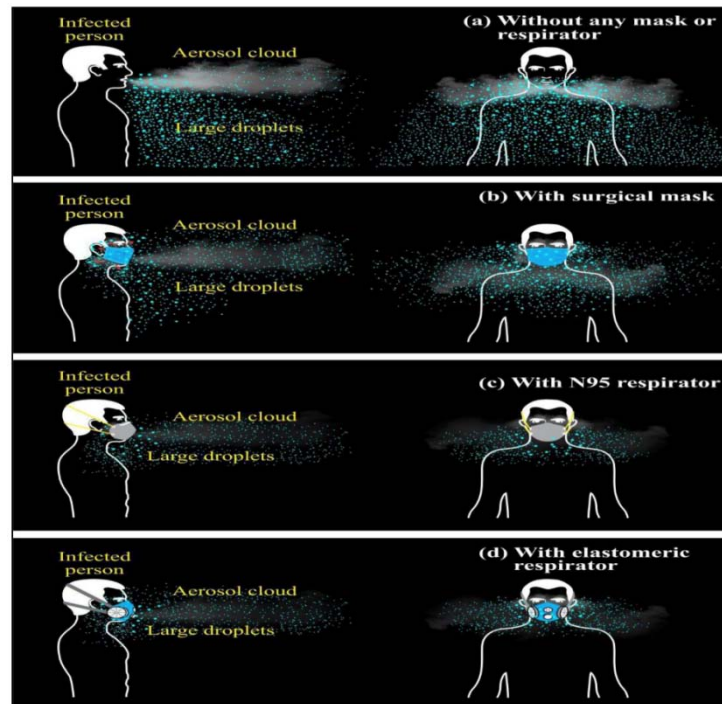


Figure 43 : Transmission aérienne par gouttelettes et aérosols

❖ Transmission indirecte :

La transmission indirecte par contact des surfaces contaminées par des gouttelettes de salive contenant des particules virales est possible. Le virus SARS-CoV-2 est durable et persiste sur les surfaces solides pendant plusieurs jours, il serait vulnérable à la chaleur et l'humidité ce qui suggèrerait que ce mode de transmission pourrait se produire essentiellement dans les espaces intérieurs fermés. En plus, le virus est viable sur la peau humaine, d'où l'importance majeure des mesures d'hygiène individuelles dans la prévention de l'infection [54].

Les coronavirus humains peuvent rester infectieux sur les surfaces de 2h à 9 jours [55]. La durée de persistance sur les surfaces varie en fonction de l'inoculum initial, le type de surface, la température et l'humidité.

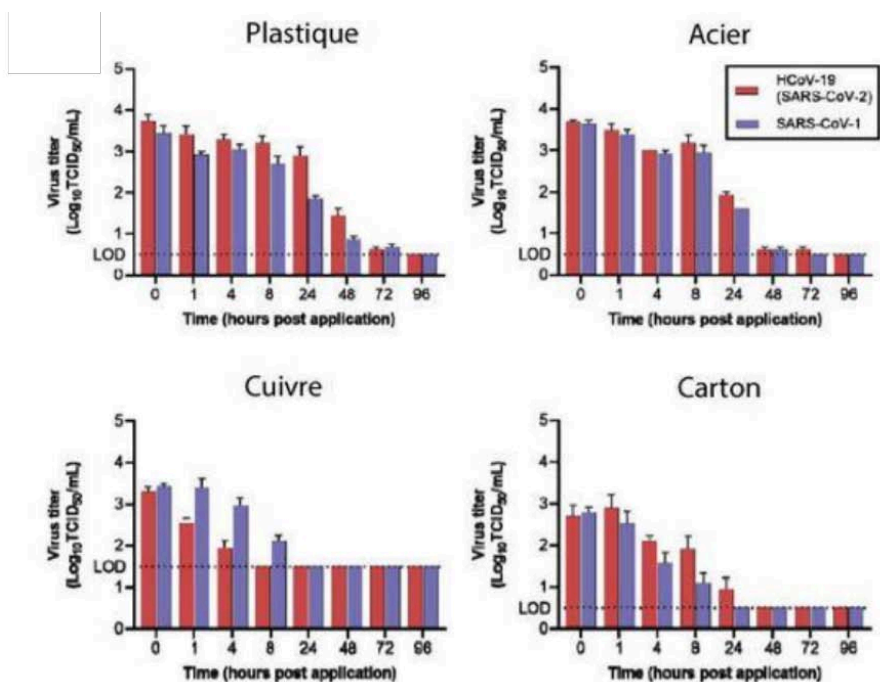


Figure 44 : Stabilité du SARS-CoV-2 et SARS-CoV-1 sur les surfaces inanimées

❖ Transmission oro-fécale :

La présence abondante des enzymes ACE2 et TMPRSS2 récepteurs du SARS-CoV-2 dans les cellules intestinales suggère une possibilité de transmission oro-fécale du SARSCoV-2 [56].

Plusieurs études réalisées ont montré la présence de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les selles de personnes infectées. Cependant la détection de l'ARN du virus n'est pas suffisante pour conclure à la possibilité de transmission du virus. Il n'est pas certain s'il s'agit de particules virales vivantes ou de fragments d'ARN provenant des cellules intestinales. Une étude en chine a rapporté 3 cas de particules virales infectantes du SARS-CoV-2 détectées dans les selles de patients infectés. Ces résultats renforcent l'hypothèse d'une transmission oro-fécale mais restent limités [57].

❖ Transmission verticale :

La possibilité d'une transmission verticale du SARS-CoV-2 a été explorée dans certaines études. Dans une étude de Dong et al., le bilan biologique d'un nouveau-né d'une mère infectée

par le SARS-CoV-2 réalisé 2 heures après la naissance a montré une élévation significative des anticorps IgM, ce qui suggère que le nouveau a été infectée in-utéro car les IgM ne traversent pas la barrière placentaire et n'apparaissent dans le sang qu'à partir du 3ème jour d'infection, tandis que les analyses des sécrétions vaginales de la mère étaient négatives. Cependant, le nouveau-né a bénéficié de plusieurs RT-PCR naso-pharyngés qui sont tous revenus négatifs [58].

Dans une autre étude de Parazzini et al., 37 accouchement de mères COVID positives ont été étudiées (6 accouchements par voie vaginale et 31 par césarienne), 2 nouveaux nés avaient un test RT-PCR positif, le bilan de 3 autres nouveaux nés a montré une élévation des IgM et IgG mais leurs test RT-PCR sont revenus négatifs. Les données de cette étude concluent que le risque de transmission verticale ou périnatal est très bas voire nul pour l'accouchement par voie haute (césarienne), il n'y a pas de données concernant l'accouchement par voie vaginale [59].

Dans l'étude de Schwartz et al, les tests RT-PCR réalisés chez 29 nouveaux nés de mères testées positives au SARS-CoV-2 étaient tous négatifs malgré la présence dans quelques cas de complications périnatales. Des analyses pour la détection du SARS-CoV-2 ont été également réalisées sur les placentas et sont également revenues négatives. L'absence de transmission materno-fœtale est compatible avec les constatations observées dans les infections à MERS-CoV et SARS-CoV chez les femmes enceintes [60].

Des études additionnelles sont nécessaires pour confirmer la possibilité de transmission verticale du SARS-CoV-2.

❖ Transmission oculaire :

La possibilité de transmission oculaire du virus a été explorée dans plusieurs études, certains résultats mettent en évidence la présence de l'ARN viral du SARS-CoV-2 dans les prélèvements conjonctivaux tandis que d'autres ont montré une présence très limitée voire absente [61].

Les protéines impliquées dans l'infection au virus SARS-CoV-2 notamment l'ACE2 et TMPRSS2 sont présentes au niveau de la surface oculaire et la rétine de manière variable, tandis

que le passage du virus dans les larmes vers l'épithélium nasal à travers le canal lacrymo-nasal reste possible [62].

Au total, la transmission du SARS-CoV-2 par voie oculaire est probable, surtout dans les milieux hospitaliers, d'où l'importance de la protection oculaire chez les professionnels de santé en contact direct avec des patients infectés au SARS-CoV-2 [63].

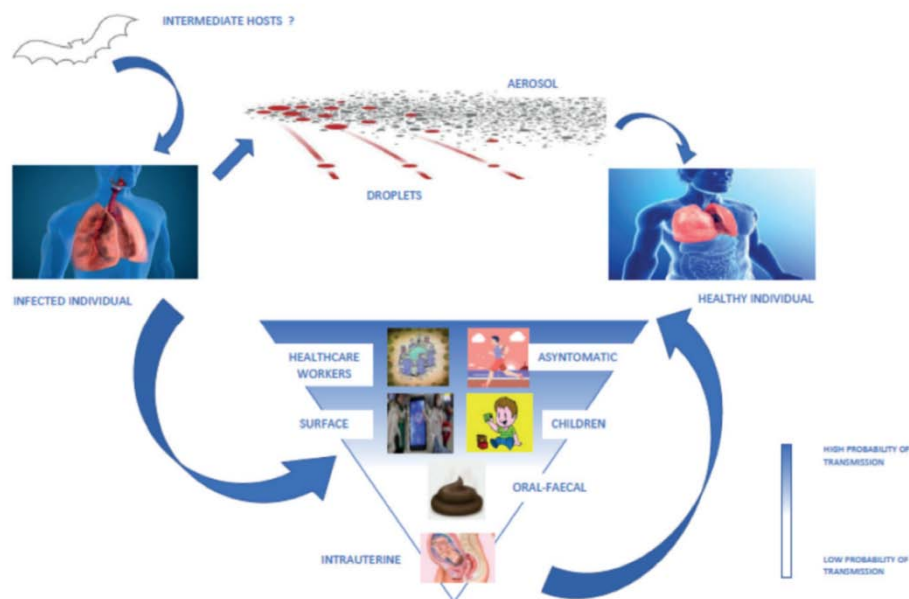


Figure 45 : Voies de transmission possibles du SARS-CoV-2

Il est crucial d'établir exactement les voies de transmission possibles du virus d'un point de vue clinique et de santé publique, afin d'adapter des mesures et une politique préventive bien conduite.

f.4. Incubation :

La période d'incubation, est définie comme le temps interval entre la première exposition à l'agent pathogène et le moment d'apparition des symptômes et des signes cliniques pour la première fois [64].

Selon l'étude menée par Cheng Cheng et all, un total de 3235 articles ont été inclus. La période d'incubation moyenne de la COVID-19 était de 6,0 jours dans le monde, de 6,5 jours en Chine continentale et de 4,6 jours en dehors de la Chine continentale [64].

Des estimations fiables de la période d'incubation sont importantes pour éclairer la prise des décisions concernant la lutte contre les maladies infectieuses. Par exemple, la période d'incubation maximale peut être utilisée pour indiquer la durée de la quarantaine ou des périodes de surveillance active des personnes suspectées porteuses du virus [65].

3.3. Physiopathologie :

a. Rôle de l'ACE2 dans l'infection au SARS-CoV-2 :

Le système rénine-angiotensine-aldostérone, est un réseau complexe qui joue un rôle important dans le maintien de la pression artérielle ainsi que dans l'équilibre hydro-électrolytique [66].

Dans le SRAA classique, la rénine clive le substrat angiotensinogène pour former le décapeptide inactif l'angiotensine-I, puis l'ACE élimine deux acides aminés à l'extrémité carboxyle de l'Ang-I pour donner l'angiotensine-II, décapeptide actif, vasoconstricteur puissant qui stimule la sécrétion de l'Aldostérone par les glandes surrénales [67].

En 2000, deux groupes de chercheurs indépendants ont découvert l'ACE de l'angiotensine-2 (ACE-2), homologue de l'ACE permet d'éliminer la phénylalanine carboxy-terminale de l'angiotensine-II pour former un peptide appelé l'angiotensine-(1-7), qui joue un rôle crucial dans la physiologie du SRAA [68].

Cette enzyme présente dans de nombreux tissus de l'organisme avec une abondance variable [69] :

- En grande abondance dans l'intestin grêle, les testicules, les reins, le cœur, la thyroïde, les tissus adipeux ;

- En moyenne abondance dans les poumons, le côlon, le foie, la vessie et les glandes surrénales ;
- Et en faible abondance dans les vaisseaux, le cerveau, la rate et les tissus musculaires.

L'expression de l'ACE2 dans les poumons est marquée particulièrement au niveau des cellules alvéolaires de type 2 [70].

L'ACE2 présente à sa surface un récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, qui permet la liaison du coronavirus sur la membrane des cellules hôtes. Par conséquent, les cellules présentant l'ACE2 seront la cible du virus SARS-CoV-2 [71].

La forte expression de l'ACE2 chez les patients diabétique, hypertendus, cancéreux pourrait expliquer le risque accru des formes plus graves chez eux [72].

En dehors de l'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour envahir les cellules n'exprimant pas l'ACE2, ce qui a été démontré sur des lymphocytes T in vitro [73].

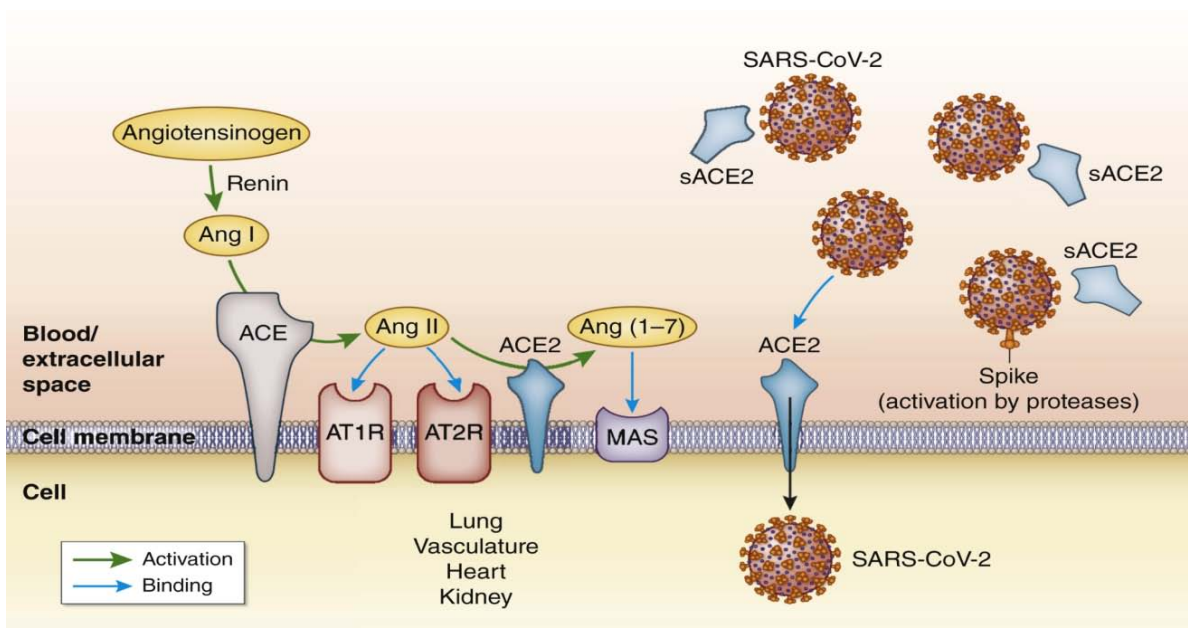


Figure 46 : Rôle de l'ACE2 dans l'infection au SARS-CoV-2

b. Cycle cellulaire du SARS-CoV-2 :

Le cycle de réplication des coronavirus a été longtemps et parfaitement étudié. Selon de multiples études il se fait en trois grandes étapes [74] :

- L'entrée du virus dans la cellule hôte ;
- La réplication du génome ;
- La formation et la sécrétion de nouveaux virions.

b.1. Entrée du virus :

L'ACE2 et la protéase cellulaire TMPRSS2 jouent un rôle crucial dans l'entrée cellulaire du SARS-CoV-2 [75].

La sous unité S1 de la protéine S s'attache à l'extrémité N-terminale extracellulaire de l'ACE2 au niveau de la cellule hôte, la TMPRSS2 entraîne le clivage et des réarrangements conformationnels au niveau de la jonction S1/S2 et la sous unité S2 de la protéine S aboutissant à une fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte et déclenche la réplication du génome du SARS-CoV-2 et sa transcription [75].

La fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte entraîne la formation d'un pore qui permet le passage de la nucléocapside porteuse du génome viral dans le cytoplasme de la cellule hôte [76].

b.2. Réplication du génome :

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la cellule traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines qui sont : pp1a et pp1ab, ensuite ces deux polyprotéines sont clivées en de nombreuses protéines essentielles au cycle viral dont deux protéases virales et une ARN-polymérase et l'autre ARN-dépendant qui s'unissent en un vaste complexe de transcription et de réplication [77,78].

Ce complexe entraîne d'une part la reproduction de l'ARN viral et d'autre part la formation de petits brins d'ARN anti-sens nommés ARN sous-génomiques qui reproduisent des protéines de structurales des nouveaux virions [78].

À la fin les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et la combinaison avec les glycoprotéines d'enveloppe favorise le bourgeonnement de nouvelles particules virales [78].

b.3. Assemblage et libération de nouveaux virions :

L'assemblage des particules virales se produit dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi des cellules hôtes [79].

Le noyau de la nucléocapside du virion se dirige vers le compartiment intermédiaire, le réticulum endoplasmique-Golgi et ensuite bourgeonne. Les virions sont assemblés ensuite après fusionnement des glycoprotéines de la nucléocapside et de l'enveloppe virale via des complexes N-ARN encapsulants [79, 80].

Les nouveaux virions assemblés seront libérés de la cellule infectée par exocytose via la voie lysosomiale et seront ensuite capable d'infecter d'autres cellules en interagissant avec les récepteurs de l'ACE2 de nouveau [80].

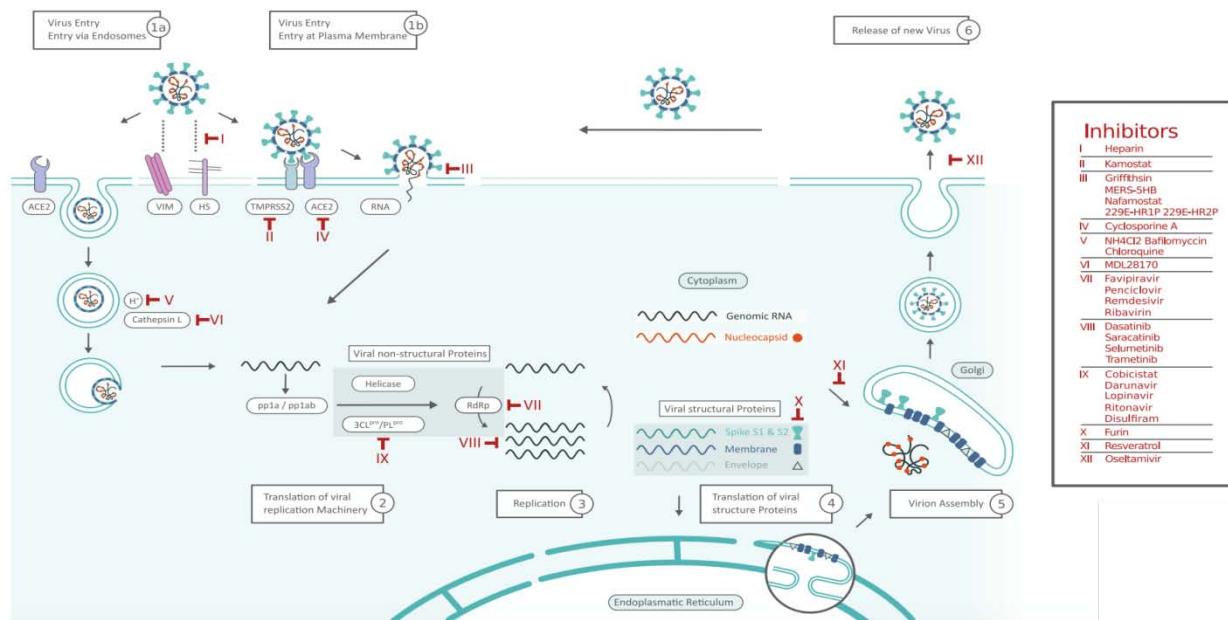


Figure 47 : Cycle de répliation du SARS-CoV-2 et cibles possibles des inhibiteurs

c. Physiopathologie de l'atteinte des organes :

c.1. Atteinte pulmonaire :

La COVID-19 est principalement considérée comme une maladie respiratoire et vasculaire virale vu que l'agent causal, le SRAS-CoV-2, cible principalement et à un tropisme manifeste pour les systèmes respiratoire et vasculaire [3].

L'évolution de la COVID-19 maladie est divisée en trois phases principales [81] :

- La première phase (phase précoce) correspond à la phase de réplication virale, caractérisée par des symptômes respiratoires légers ;
- La deuxième phase (phase pulmonaire) caractérisée par la stimulation de l'immunité adaptative et une prédominance des symptômes pulmonaires ;
- La troisième phase (phase hyperinflammatoire) correspond au déclenchement des mécanismes de l'hyper-inflammation et un orage cytokinique avec des manifestations graves.

La première phase ou phase précoce : Se caractérise par la synthèse des l'INF-1 et la mise en route de la réponse immunitaire de type Th1 qui fait partie de l'immunité adaptative et qui joue un rôle important dans la clairance du SARS-CoV-2. Ainsi que l'implication des lymphocytes T auxiliaires qui activent les lymphocytes B pour aboutir à la production d'anticorps spécifiques du virus [82].

La deuxième phase ou phase pulmonaire :

- Cette phase est caractérisée par l'apparition d'une réponse inflammatoire, des dégâts tissulaires pulmonaires et éventuellement un SDRA, qui se manifestent par une insuffisance respiratoire aigüe secondaire à l'œdème pulmonaire non cardiogénique [70].
- Les pneumonies bactériennes et virales sont les causes les plus fréquentes de ce syndrome. L'atteinte pulmonaire du SARS-CoV-2 déclenche un état inflammatoire important avec l'atteinte des cellules alvéolaire et leur nécrose [83].

- Environ 20 % des patients atteindront ce stade avec une atteinte pulmonaire et un risque potentiel de développer une forme grave de la maladie. Les sujets âgés sont particulièrement à grand risque vu la diminution de leur réponse immunitaire et la capacité de réparation des tissus endommagés en plus d'une clairance mucociliaire diminuée ce qui peut permettre au virus d'atteindre d'avantage la membrane alvéolo-capillaire, siège des échanges gazeux [84].

La troisième phase ou phase inflammatoire :

- Cette phase avancée de la COVID-19 se manifeste par un état d'inflammation systémique avec atteinte systémique d'organe secondaire à l'excès de la réponse inflammatoire de l'organisme et l'état d'hypercoagulabilité conduisant vers une défaillance multiviscérale [70].
- Un orage cytokinique est observé au cours de cette phase, qui est à l'origine des lésions pulmonaires inflammatoires avec des complications lourdes pouvant engager le pronostic vital des patients tel que le SDRA, le syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV), les hémorragies, les thromboses, le choc septique, et les atteintes d'autres organes (foie, rein, cœur) ou la surinfection bactérienne. Des constatations similaires ont été rapportées dans les formes graves de l'infection à MERS-CoV et SARS-CoV [70].

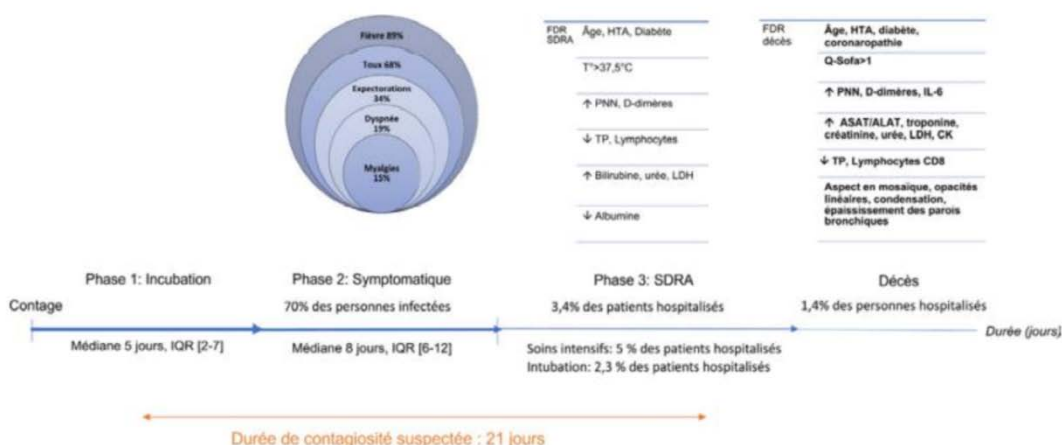


Figure 48 : Phase d'évolution de l'infection à SARS-CoV-2

c.2. Atteintes extra-pulmonaires :

➤ L'atteinte cardiovasculaire :

Bien que le mécanisme exact de l'atteinte cardiaque dans la COVID-19 soit inconnu, il est probablement multifactoriel. Les récepteurs de l'ACE2 sont également présentés par les cellules myocardiques impliquant une cytotoxicité directe par le SARS-CoV-2 qui conduit le plus souvent à une myocardite. Les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 peuvent également entraîner une inflammation vasculaire, une myocardite et des arythmies cardiaques [85].

Le syndrome coronarien aigu est une manifestation cardiaque bien connue de la COVID-19 et est probablement dû à de multiples facteurs tels que l'hypercoagulabilité secondaire à la COVID-19, et la libération de cytokines pro-inflammatoires [85].

➤ L'atteinte hématologique :

Le SRAS-CoV-2 a un effet significatif sur le système hématologique et hémostatique. Le mécanisme de la leucopénie, l'une des anomalies biologiques les plus courantes rencontrées lors de la COVID-19 reste toujours inconnu [86].

La thrombopénie est rare observée lors de la COVID-19 et est probablement due à plusieurs facteurs, notamment la lyse virale des plaquettes, la formation d'auto-anticorps et l'activation de la cascade de coagulation qui entraîne la consommation des plaquettes [87].

Bien qu'il soit bien connu que la COVID-19 est associée à un état d'hypercoagulabilité, les mécanismes exacts qui conduisent à l'activation du système de coagulation sont inconnus et probablement attribués à la réponse inflammatoire induite par les cytokines [88].

➤ L'atteinte du système nerveux :

Actuellement il existe de nouvelles preuves sur l'existence des récepteurs ACE2 dans les cellules neuronales humaines, expliquant l'atteinte potentielle du système nerveux lors de l'infection au SRAS-CoV-2 [89].

Les voies possibles par lesquelles le SRAS-CoV-2 peut envahir le système nerveux central sont essentiellement le transfert trans-synaptique à travers les neurones, l'infection directe des

cellules endothéliales vasculaires ou la migration des leucocytes infectées à travers la barrière hémato-encéphalique [90].

- L'atteinte du tractus gastro-intestinal : la pathogenèse des manifestations gastro-intestinales de la COVID-19 est inconnue et est probablement considérée comme multifactorielle en raison de plusieurs mécanismes potentiels, notamment la cytotoxicité virale directe de la muqueuse intestinale médiée par l'ACE2, l'inflammation induite par les cytokines, la dysbiose et les anomalies vasculaires [91].
- L'atteinte hépatobiliaire : bien que la pathogenèse des lésions hépatiques chez les patients atteints par la COVID-19 soit inconnue, les lésions hépatiques lors de la COVID-19 sont probablement multifactorielles et s'expliquent par de nombreux mécanismes seuls ou en combinaison, notamment la réplication virale médiée par l'ACE-2 dans le foie, les lésions cytotoxiques directes induites par le virus, les lésions ischémiques, la réponse inflammatoire, l'hépatotoxicité médicamenteuse ou la décompensation d'une pathologie hépatique préexistante [92] .
- L'atteinte rénale : la pathogenèse des lésions rénales associées à la COVID-19 est inconnue et est probablement multifactorielle expliquée par un seul ou la combinaison de plusieurs facteurs tels que les lésions cytotoxiques directes du virus, le déséquilibre du SRAA, l'état hyperinflammatoire induit par les cytokines associées, les lésions micro-vasculaires, et l'état pro-thrombotique [93].

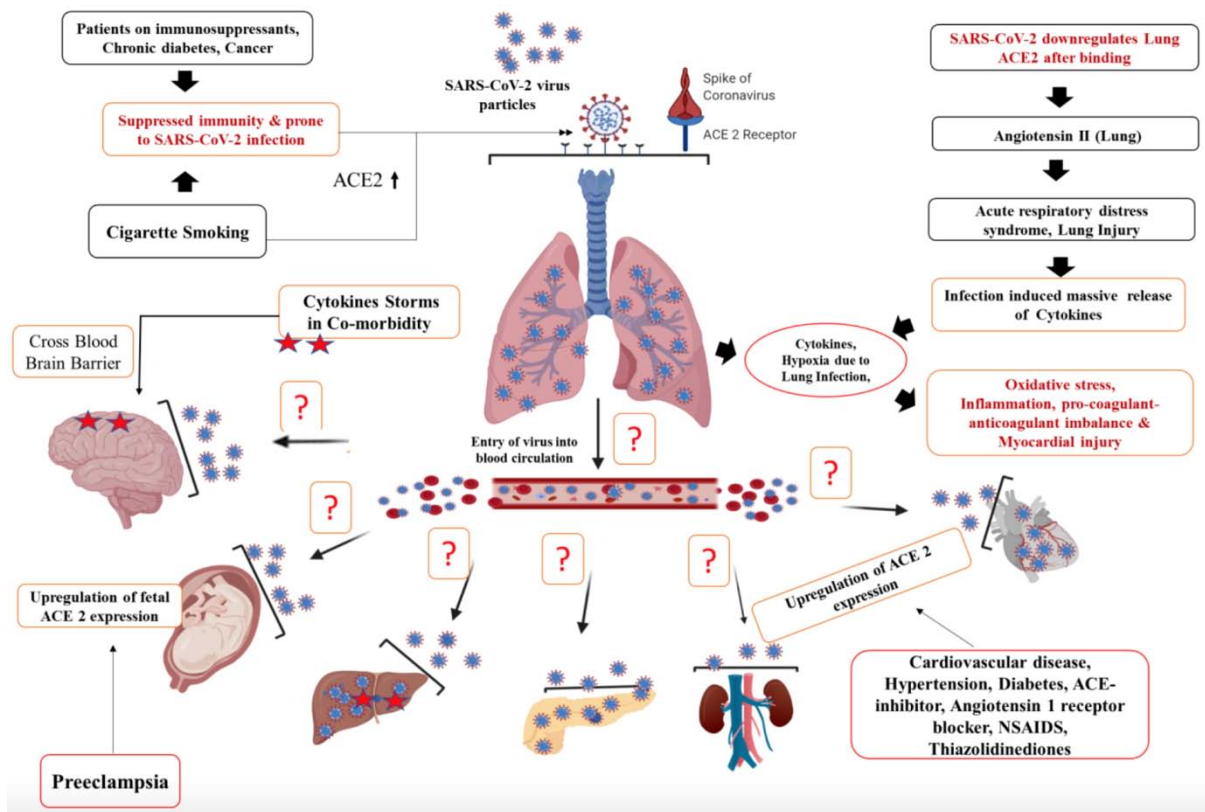


Figure 49 : Physiopathologie et organes atteints au cours de l'infection à SARS-CoV-2

3.4. Diagnostic de l'infection au SARS-CoV-2 :

a. Diagnostic et tableau clinique :

Les manifestations cliniques du SRAS-CoV-2 sont incertaines et changent fréquemment, ses manifestations varient d'une maladie bénigne asymptomatique ou pauci-symptomatique à une maladie grave voire mortelle.

La période d'incubation médiane du SRAS-CoV-2 est estimée à 6 jours [64], alors que la majorité des patients développent les symptômes dans les 11,5 jours suivants l'infection [94].

Les manifestations cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 sont très variables et peuvent intéresser différents organes et systèmes, la majorité des sujets infectés ne présenteront que des symptômes respiratoires et généraux légers à modérés, similaires aux symptômes des autres infections respiratoires banales.

Il est estimé que 17,9% à 33,3% des patients infectés resteront asymptomatiques [95]. La forme asymptomatique du SARS-CoV-2 est définie comme l'existence de l'ARN viral dans les prélèvements nasopharyngés en l'absence de tout signe clinique.

Des formes sévères sont possibles et se manifestent par un syndrome de défaillance multi viscérale, associé à des signes pulmonaires à type de pneumonie hypoxémiante, de SDRA pouvant solliciter une ventilation assistée [96].

a.1. Manifestations cliniques :

➤ Manifestations générales :

Il s'agit de symptômes fréquemment retrouvés lors de l'infection au SARS-CoV-2.

Plusieurs symptômes peuvent se voir au cours de l'infection à savoir [97] :

- Asthénie ;
- Fébricule ou Fièvre ;
- Frissons ;
- Syndrome algique diffus : céphalées, arthralgies et myalgies ;
- Crampes et autres.

➤ Manifestations respiratoires :

Les manifestations de l'infection au SARS-CoV-2 sont similaires à ceux causés par les autres pathogènes à tropisme respiratoire.

La plupart des patients développent des signes respiratoires de gravité variable allant d'une simple toux ou petite gêne respiratoire jusqu'à un SDRA.

Les manifestations les plus fréquentes sont : la toux sèche de moins productive, la dyspnée et l'essoufflement.

Dans les formes sévères ou graves, la maladie de la Covid-19 peut induire un SDRA qui se caractérise par une insuffisance respiratoire sévère d'apparition récente ou l'aggravation d'un tableau respiratoire déjà identifié. Le diagnostic exige un ensemble de critères cliniques et

paracliniques tels que l'imagerie thoracique, y compris la radiographie thoracique, la tomodensitométrie. La définition de Berlin classe le SDRA en trois grades selon le degré d'hypoxie, le paramètre de référence étant le $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (rapport P/F), qui est la résultant du rapport de la Pression partielle d'oxygène (PaO_2) sur la fraction inspirée en Oxygène (FiO_2) [98] :

- SDRA léger : $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$;
- SDRA modéré : $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$;
- SDRA sévère : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$.

➤ Manifestations extra-respiratoires :

❖ Manifestations oto-rhino-laryngées :

Les manifestations ORL rencontrées dans la maladie sont principalement les maux de gorge, la congestion nasale, la rhinorrhée et l'érythème pharyngé. Des symptômes ORL alarmants comme l'épistaxis, stridor ou saignement buccal n'ont pas été documentés.

Un symptôme particulier fréquemment retrouvé dans l'infection au SARS-CoV-2 est l'anosmie (perte totale ou partielle de l'odorat) qui peut être isolée ou associée à l'agueusie (perte totale ou partielle du goût) qui le plus souvent d'installation brutale. Cette anosmie peut précéder l'apparition des autres symptômes respiratoires et peut persister longtemps après la guérison, les mécanismes exacts de la survenue de ce symptôme et son évolution ne sont pas clairement identifiés [99,100]. En termes d'évolution, les auteurs concluent à la réversibilité des troubles olfactifs dans les 10 jours suivant la résolution des autres signes de la COVID-19 dans au moins 25,5 % des cas [101].

❖ Manifestations gastro-intestinales :

Vu la forte expression des cellules épithéliales du tractus gastro-intestinale du récepteur ACE2, les manifestations gastro-intestinales sont très fréquentes.

Des symptômes gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausées et/ou vomissements, anorexie et les douleurs abdominales sont observées chez jusqu'à 2 patients sur 5 infectés par la COVID-19 d'après les résultats la méta-analyse de Tariq et al [102].

Les manifestations gastro-intestinales peuvent être les premiers symptômes à apparaître avant la confirmation diagnostic, comme elles peuvent apparaître en second plan après l'installation des signes respiratoires [103].

Une atteinte hépatobiliaire à type de pancréatite aiguë et d'hépatite aiguë sont également possibles, en particulier dans les formes graves de la maladie et qui s'associent à une élévation des transaminases et de la bilirubinémie [104].

Des cas d'ischémie mésentérique aiguë et de thrombose de la veine porte, ont également été décrits, responsables d'une mortalité élevée [105].

❖ Manifestations cardio-vasculaires :

L'atteinte cardiovasculaire au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 est prouvée dans de nombreuses études, occasionnée par différents mécanismes directs et indirects [106].

L'atteinte cardiovasculaire est particulièrement observée dans les formes graves de la COVID-19 et de mauvais pronostic surtout chez les patients ayant déjà cardiopathies préexistantes [107].

Les manifestations cardiovasculaires principalement observées dans le cadre de la COVID-19 sont : la myocardite, l'infarctus du myocarde, l'arythmie cardiaque, l'insuffisance cardiaque, les accidents thromboemboliques, la cardiomyopathie de Takotsubo [107].

❖ Les manifestations neurologiques :

Le SARS-CoV-2 peut toucher les trois différents systèmes : le système nerveux central, le système nerveux périphérique et le système musculo-squelettique.

Des symptômes neurologiques ont été rapportés chez des patients atteints par la COVID-19, tels que les céphalées, les vertiges, les myalgies, la confusion et l'anosmie [108].

Ainsi que des cas de manifestations neurologiques graves ont été rapportées à type d'encéphalite, de méningo-encéphalite, d'accident vasculaire cérébral ischémique et hémorragique, de crises d'épilepsie [108,109]. Une dizaine de cas de syndromes Guillain-Barré secondaires à la COVID-19 ont été signalés [110].

❖ Les manifestations rénales :

Les patients atteints de la COVID-19 surtout des formes graves sont à risque de développer une atteinte rénale, qui se manifestant le plus souvent par l'insuffisance aiguë rénale, qui est probablement multifactorielle dans le cadre de l'hypovolémie, de néphrotoxicité médicamenteuse, de lésion vasculaire, et peut-être due à la cytotoxicité directe virale [111].

L'atteinte rénale constitue une cause fréquente de mortalité dans le cadre de l'infection par le SARS-CoV-2, surtout chez les patients ayant une néphropathie chronique préexistante [112].

❖ Les manifestations cutanées :

Les manifestations cutanées de la COVID-19 peuvent apparaître chez les patients de tous âges avec différentes formes de gravité [113].

Les lésions dermatologiques observées dans le cadre de l'infection au SARS-CoV-2 sont variées et non spécifiques du virus, on les retrouve également dans les infections au SARS-CoV et MERS-CoV et autres viroses. Il s'agit de pseudo-engelures qui représentent la lésion dermatologique la plus fréquente lors de la COVID-19, l'urticaire, les éruptions maculopapulaires, les lésions vésiculaires, l'éruption livédoïde, les lésions purpuriques, l'érythrodermie et l'érythème pustuleux généralisé [114].

Vascular complications	Acro-ischemia
	Livedo-like
	Necrosis
	Chilblain-like eruptions
Maculopapular eruption	Morbiliform
	Plaques
	Pityriasis rosea-like eruptions
Urticarial rash	
Vesicular eruption	Vesicle
	Bullous eruption
	Chickenpox-like rash
Petechiae/purpuric eruptions	
Erythema multiforme-like rash	
Palmar erythema	
Perifollicular eruption	
Pruritus	
Mucosal lesions	Enanthema
Androgenetic alopecia	

Figure 50 : Manifestations dermatologiques observées au cours de l'infection à SARS-CoV-2



Figure 51 : Manifestations cutanées associées à la COVID-19 :

A- Engelures ; B- Lésions livédoïdes ; C- Éruption vésiculeuse ; D- Éruptions pétéchiiales purpuriques ; E- Lésions d'urticaire ; H- Éruptions maculopapulaires.

❖ Les manifestations endocrinologiques :

Les patients atteints de pathologies endocrinologiques sous-jacentes tels que le diabète courent un risque accru de développer une forme grave. Des manifestations cliniques telles que les hyperglycémies, les acidocétoses diabétiques, les acidocétoses euglycémiques ont été notées chez des patients hospitalisés [115].

La présence de diabète chez les patients atteints de COVID-19 est associée le plus souvent à une forme grave, au SDRA et à une mortalité accrue. Les explications probables de ce risque incluent une immunité innée compromise et l'augmentation des taux de l'ECA2 chez les diabétiques [116].

Des études ont également évoqué l'atteinte possible du système gonadique surrénalien, et thyroïdien lors de l'infection par le SARS-CoV-2 [117].

❖ Les manifestations ophtalmologiques :

La prévalence des manifestations ophtalmologiques chez les patients atteints de COVID-19 varie selon les études de 2 % à 32 %.

La conjonctivite est la manifestation ophtalmique la plus documentée. Dans une série de cas d'infection légère à la COVID-19, Sindhuja et al ont rapporté que 11 patients sur 127 (8,66 %) ont présenté une conjonctivite d'allure virale [118].

D'autres manifestations ophtalmologiques peuvent se voir au cours de l'infection au SARS-CoV-2, dont certaines peuvent engager le pronostic fonctionnel oculaire : épisclérite, sclérite, uvéite antérieure, occlusions de la veine centrale et de l'artère de la rétine, neurorétinopathie maculaire, névrite optique, paralysies des nerfs oculomoteurs III, IV et VI, on était décrites [119].

	Guan et al. (n=1099)	Fang et al.* (n=3740)	Li et al. ‡	Rodriguez- Morales et al. ‡
Fièvre	88,7%	83,0%	88,5%	88,7%
Toux sèche	67,8%	61,0%	68,6%	57,6%
Expectoration	33,7%	28,7%	28,2%	28,5%
Gêne respiratoire	18,7%	14,5%	21,9%	45,6%
Fatigue	38,1%	37,9%		
Douleurs musculaires/articulaires	14,9%	18,6%	35,8%	29,4%
Maux de gorge	13,9%	14,0%	-	11%
Maux de tête/vertiges	13,6%	11,8%	12,1%	8,0%
Frissons	11,5%	-	-	-
Nausée ou vomissement	5,0%	8,9%	3,9%	-
Congestion nasale	4,8%	7,6%	-	-
Diarrhée	3,8%	6,1%	4,8%	6,1%
Expectoration de sang	0,9%	-	-	-
Conjonctivite	0,8%	-	-	-

*Revue systématique de 72 publications intégrant les résultats de 3740 patients Covid-19.

‡méta-analyse : permet de combiner les résultats de plusieurs études pour avoir une analyse plus précise des données.

Figure 52 : Manifestations cliniques les plus fréquentes de la COVID-19

a.2. Facteurs de risques d'évolution :

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés dans de grandes études de cohortes, et incluent [120] :

- L'âge avancé (>65 ans) ;
- Le sexe masculin ;
- L'obésité (IMC>30).
- Les comorbidités comme :
- Les maladies cardiovasculaires (l'insuffisance cardiaque avec dyspnée classe 3 ou 4 de NYHA, HTA, AVC, coronaropathie, valvulopathie, chirurgie cardiaque)
- Le diabète ;
- Les cancers : solides ou hémopathies ;

- Les pathologies respiratoires chroniques (BPCO, l'asthme sévère, insuffisance respiratoire chronique sous O2, mucoviscidose) ;
- L'immunodépression quelle soit : primitive, infection à l'HIV, iatrogène (corticothérapie prolongée, prise d'immunosuppresseurs, chimiothérapie, radiothérapie, splénectomie...) ;
- La cirrhose hépatique au stade B du score de Child Pugh ou plus ;
- La présence de ces facteurs de risques est pourvoyeuse d'évolution et de forme sévère de la maladie, d'où la nécessité d'une stratification et prise en charge adéquate de cette catégorie de patients [121].

a.3. Complications et signes de gravité :

La présence de l'enzyme ACE2 au niveau de nombreux organes semble expliquer la variété des tableaux cliniques et des complications liées à la COVID-19.

La plupart des personnes atteintes par la COVID-19 ne présentent qu'une forme bénigne ou modérée de la maladie, environ 5 % développent une forme sévère grave qui peut s'associer à des complications, telles que [121] :

- Les complications respiratoires : Insuffisance respiratoire, SDRA ;
- Les complications systémiques : défaillance multi-viscérale, sepsis, état de choc septique ou hypovolémique ;
- Les complications thromboemboliques : thrombose veineuse profonde (TVP), thrombose veineuse superficielle, thrombose de la veine rénale ; thrombose veineuse cérébrale ;
- Les complications rénales : insuffisance rénale aiguë ;
- Les complications cardiovasculaires : Myocardite, IDM, Insuffisance cardiaque aiguë, péricardite, troubles du rythmes, ischémie aiguë des membres ;
- Les complications neurologiques : accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, syndrome de Guillain-Barré, encéphalites, méningo-encéphalites ;

- Les complications hépatobiliaires : hépatites aiguës, cytolyse hépatique, pancréatites ;
- Les complications mentales et psychiques : anxiété, dépression, délire, troubles du sommeil, agitation, syndrome confusionnel.
- La survenue des complications liées à la COVID-19 dépend fortement des comorbidités préexistantes, de l'état de physique et psychique initial du patient.

a.4. Classification clinique :

Basé sur la gravité de la maladie présentée qui comprend les symptômes cliniques, les anomalies de biologiques et radiographiques, l'hémodynamique et l'atteinte des organes. The NIH ont publié des directives qui classent l'infection à la COVID-19 en cinq catégories distinctes [122] :

- Infection asymptomatique ou présymptomatique : Sujets avec un test SARS-CoV-2 positif sans aucun symptôme clinique compatible avec la COVID-19.
- Forme bénigne : Patients présentant des symptômes de la COVID-19 tels que fièvre, toux, mal de gorge, malaise, maux de tête, douleurs musculaires, nausées, vomissements, diarrhée, anosmie ou agueusie, mais sans essoufflement ni imagerie thoracique pathologique.
- Forme modérée : Personnes qui présentent des symptômes cliniques ou des signes radiologiques d'infection des voies respiratoires inférieures à type de pneumonie associés une SpO₂ ≥ 94 % à l'air ambiant.
- Forme grave : Personnes qui ont une SpO₂ ≤ 94 % à l'air ambiant ; un rapport de PaO₂/FiO₂ <300 avec une tachypnée marquée et une fréquence respiratoire > 30 respirations/min ou des infiltrats pulmonaires >50 % sur imagerie.
- Forme critique : Patients souffrant d'un SDRA, de choc septique et/ou de défaillance multi-viscérale ou la survenue d'autres complications suite à l'infection au SARS-CoV-2.

Asymptomatic	Positive COVID-19 test result with no symptoms; unable to determine whether presymptomatic or asymptomatic
Mild	Cold symptoms to flulike illness (including fever, cough, myalgias, anosmia) without lower respiratory findings (dyspnea, abnormal chest imaging)
Moderate	Lower respiratory tract disease on clinical assessment (including dyspnea, crackles, CXR infiltrates) with oxygen saturation at 94% or greater on room air at sea level
Severe	Oxygen saturation less than 94% on room air, oxygen requirement, respiratory rate greater than 30 breaths per minute, ratio of $P_{aO_2}:F_{iO_2}$ less than 300, chest imaging with greater than 50% lung involvement
Critical	Respiratory failure, requirement of mechanical ventilation or high-flow nasal cannula, multiorgan failure or dysfunction

Figure 53 : Classification clinique des cas selon les Instituts américains de la santé (NIH)

De même le Ministère national de la Santé à adopter une classification clinique des cas selon des critères cliniques, qui permettra une stratification adaptée des patients.

Catégorie	Définition
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)

Figure 54 : Classification clinique des cas selon le Ministère de la Santé du Maroc

b. Diagnostic biologique :

b.1. Diagnostic biologique non spécifique :

Des perturbations du bilan hématologique et biochimique sont observées dans le cadre de l'infection au SARS-CoV-2, ces anomalies peuvent orienter le diagnostic et déterminer la gravité et le pronostic de l'infection :

➤ Anomalies hématologiques :

- Anomalies de l'hémogramme :

La lymphopénie est une anomalie de laboratoire courante chez la grande majorité des patients atteints par le SARS-CoV-2, et qui reste un facteur d'orientation vers la sévérité de l'épisode [115]. La lymphopénie est plus fréquente dans les formes sévères de la maladie par rapport aux formes simples légères et modérées [125].

Un ratio neutrophiles/lymphocytes relativement élevé oriente vers la sévérité de l'épisode [125].

D'autres anomalies de l'hémogramme peuvent être observées telles que la thrombopénie, et la leucopénie [115].

- Troubles de la coagulation :

Dans les formes légères et modérées de la maladie, le TP et le TCA sont souvent normaux. En revanche, certaines études ont constaté une diminution du TP et une élévation du TCA dans les formes sévères [126].

Les D-dimères et le fibrinogène sont des indicateurs de la coagulopathie et représentent un facteur pronostic majeur de la sévérité de l'atteinte et de la mortalité, ils sont significativement augmentés dans les formes graves et compliquées [127]. Cet état d'hypercoagulabilité explique la forte prévalence d'événements thromboemboliques tels que l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse profonde au cours de l'infection au SARS-CoV-2 [115].

➤ Anomalies biochimiques :

L'élévation de la CRP est observée chez 75% à 93% des patients atteints de la COVID-19, c'est un marqueur intéressant dans le suivi de l'évolution de la maladie [128]. Une étude réalisée sur 140 personnes infectées suggère qu'une valeur de CRP supérieure à 41.8 mg/L reflète un risque plus élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie [128].

L'augmentation de la LDH peut être observée, des taux élevés de la LDH semblent être corrélés avec la sévérité de l'atteinte pulmonaire [129]. Il s'agit également d'un facteur pronostic de la gravité associé à l'étude d'autres marqueurs biologiques [130].

Le taux de la ferritine augmente durant l'infection, l'élévation de la ferritine associée à d'autres paramètres serait corrélée au risque de développer un SDRA [131].

La procalcitonine est un marqueur d'infection bactérienne, il reste dans les normes dans les infections non compliquées au SARS-CoV-2. Une élévation de la procalcitonine pourrait indiquer une surinfection bactérienne et une aggravation de la maladie [132].

Les aminotransférases (ASAT - ALAT), la bilirubine et les marqueurs de la fonction rénale (urée-créatinine) ont été identifiés comme des indicateurs de la sévérité et risque de mortalité par la maladie. Une étude cohorte réalisée chez 799 personnes a retrouvé une élévation significative de ces paramètres chez les patients décédés par la COVID-19 [133].

L'élévation de la troponine est constatée dans les formes graves et fatales de la maladie, prédicteur de la survenue d'insuffisance cardiaque aiguë et d'infarctus du myocarde [134].

L'augmentation de l'IL-6 est liée à la sévérité et la mortalité par la COVID-19 [135].

Signes biologiques	Guan (n=1099)	Wu (n=201)	Zhou (n=191)
Anémie	médiane 13,4g/dL	ND	15%
Lymphopénie	83,2% (<1500/mm ³)	médiane 910<64%	médiane 1000,40% <800
Neutrophilie	ND	médiane 4,5<34,5%	ND
Plaquettes	Médiane 168,36,% <150G/L	médiane 180<18,8%	médiane 206,7 <100G/L
Augmentation des D-dimères	46,4%	23,3%	42%
Lymphopénie CD4	ND	médiane 353	ND
Lymphopénie CD8	ND	médiane 236	ND
Elévation créatininémie	1,6%	4,5%	4%
Elévation des LDH	41% (seuil à 250UI/L)	98% (seuil à 100UI/L)	médiane 300,13%>245
Elévation des CK	13,7%	4,5%	médiane 21,5%>185
Elévation de la troponine	ND	ND	17%
Hyperglycémie	ND	45,2%	ND
Hypoalbuminémie	ND	médiane 32g/L 98,5%	médiane 32,3
Elevation de la CRP	60,7%	85,6%	ND
Hyperferritinémie	ND	78,5%	médiane 722,80%>300
Elévation de la bilirubine totale	21,3%	21,7%	ALAT :31%>40
Elévation de l'urée	10,5%	5,1%	ND
Hémostase	ND	4,5%	ND
Diminution du TP≤16s	ND	2,1%	94%

ND : non disponible ; LDH : lactate deshydrogénase ; CK : créatine kinase ; ASAT : aspartate amino transferase ; ALAT : alanine amino transferase ; TP : temps de prothrombine ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Figure 55 : Manifestations biologiques les plus fréquentes au cours de l'infection à SARS-CoV-2

b.2. Diagnostic biologique spécifique :

Le diagnostic biologique spécifique de l'infection à SARS-CoV-2 est essentiellement virologique et se base sur la combinaison de deux types d'approches :

- Directe, qui s'intéresse à repérer le virus ou ses composants (ARN et protéines) dans divers échantillons biologiques : dans le cas du SARS-CoV-2, ce sont les techniques de RT-PCR en temps réel qui ont en premier lieu été exploitées pour caractériser l'existence du génome viral, particulièrement dans les sécrétions respiratoires, mais aussi dans le sang et les selles ; dernièrement, se sont ajoutés d'autres tests directs repérant le génome (tests moléculaires) ou les protéines (tests antigéniques) du virus;

- Indirecte, qui se base sur la mise en évidence des composants de la réponse immunitaire humorale engendrée par l'hôte au cours de la COVID-19 représentés par les Anticorps.

➤ Diagnostic direct :

✓ RT-PCR :

La RT-PCR, reste jusqu'à présent la méthode de référence pour le diagnostic du SRAS-CoV-2, elle permet l'amplification de petit segment du génome viral ARN [136].

Il est rapporté que la sensibilité et la spécificité de la RT-PCR n'atteignent pas les 100 %, mais selon la littérature publiée, elle garde une très bonne sensibilité qui est estimée entre 70 et 98 % et une spécificité d'environ 95 % [136].

▪ Principe :

La RT-PCR est une technique qui associe une transcription inverse suivie d'une PCR [137].

Elle permet de synthétiser le brin complémentaire d'un ARN avec des désoxyribonucléotides en utilisant une ADN polymérase ARN-dépendante appelée la transcriptase reverse. Cet ADNc servira ensuite de matrice et sera destiné à être amplifié par PCR [137].

L'ADN complémentaire est ensuite amplifié par la PCR, les produits amplifiés poursuivent le même cycle pour produire des copies nombreuses de l'ARN. Les copies de l'ARN sont quantifiées par la production d'un signal fluorescent durant les cycles d'amplification, les signaux fluorescents sont détectés en temps réel [138].

Un seuil de signal fluorescent est déterminé par l'écart type de la fluorescence moyenne de base des cycles 3 à 15 qui permet de signaler une fluorescence détectable témoignant d'un échantillon positif [138].

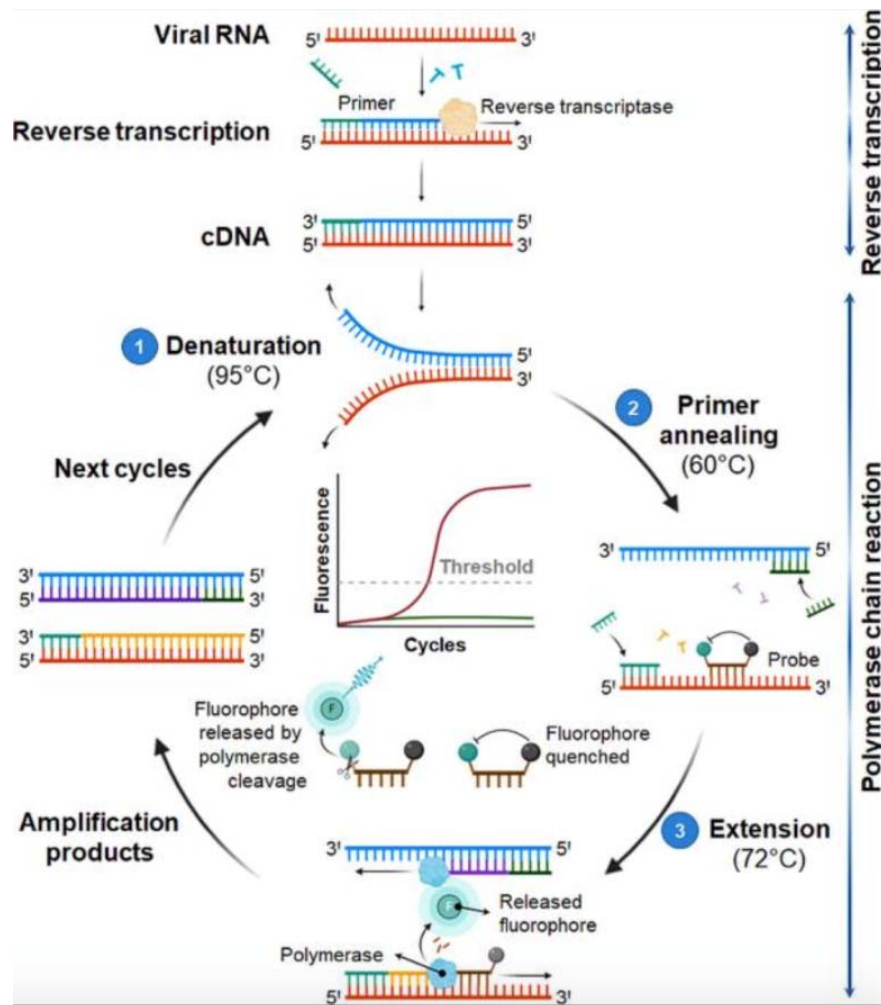


Figure 56 : Principe et étapes de la RT-PCR

▪ Prélèvements :

Les prélèvements biologiques réalisés pour poser le diagnostic dépendent du stade de l'infection :

- À la phase précoce, les prélèvements naso-ou oro-pharyngés recueillis par écouvillonnage profond du nez ou de la gorge (luette) restent les plus communs et les plus sensibles. Ils demandent une technique absolument maîtrisée par le préleveur [139]. Celui-ci nécessite d'une part porter un masque FFP2, des lunettes ou une visière de protection, des gants doublés et une surblouse et, d'autre part, se laver les mains avant et après le geste pour empêcher les contaminations nosocomiales. Le

prélèvement nasopharyngé profond reste le mieux standardisé, le plus sensible et désigne le prélèvement de référence, particulièrement chez les sujets symptomatiques suspects [140].

- Au stade de pneumonie virale, il faut recourir à des crachats induits et sans salive chez un patient non intubé et à une aspiration trachéale ou à un lavage broncho-alvéolaire (LBA) chez un malade en réanimation. Dans 30% des cas environ, l'ARN viral est repéré dans les échantillons respiratoires profonds sans être amplifié [141].

Selon une étude menée en Chine et comptabilisant près de 1100 prélèvements obtenus chez près de 300 patients malades a montré que les prélèvements les plus sensibles étaient [90] :

- Le lavage broncho-alvéolaire (93 %) ;
- Les expectorations (72 %) ;
- Les écouvillonnages naso-pharyngé (63 %) ;
- Les écouvillonnages oro-pharyngé (32 %).

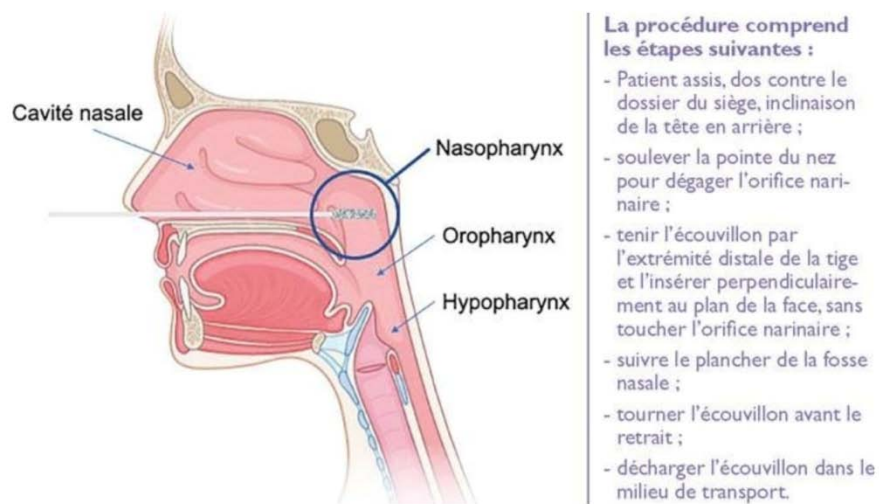


Figure 57 : Procédure et étapes du prélèvement d'un échantillon nasopharyngé

Le prélèvement doit prendre en compte la dynamique de l'excrétion respiratoire. Elle atteint son maximum à la fin de la première semaine après contamination, juste avant et

pendant les trois premiers jours qui suivent l'apparition des symptômes. Un premier résultat négatif n'élimine pas le diagnostic, de même étant donné la variation de la charge virale au cours du temps, si la PCR est réalisée trop précocement ou au-delà d'une semaine du début des symptômes le résultat peut s'avérer négatif [142].

L'échantillon prélevé est ensuite mis dans un tube contenant un conservateur, c'est un milieu de transport viral qui peut être soit inactivant soit non inactivant. Il peut être conservé au réfrigérateur à 4°C pendant une durée maximale de 3 jours [143].

L'échantillon doit être acheminé de préférence le plus tôt possible après le prélèvement, et doit se faire dans des conditions de norme par un transporteur en utilisant un conditionnement de catégorie B (norme UN 3373) / triple emballage (tube - contenant rigide à visser - Biotainer rigide UN 3373) [144].

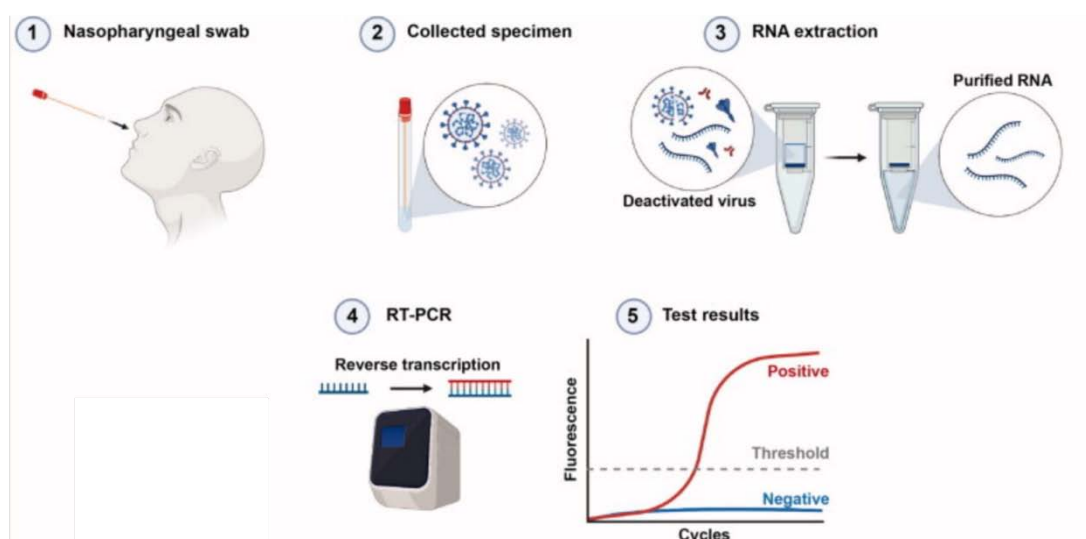


Figure 58 : Étapes du diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 par RT-PCR

✓ Test antigénique rapide :

Les tests antigéniques permettent la détection des protéines spécifiques du Sars-CoV-2 : la nucléocapside, la protéine Spike, l'enveloppe ou les protéines membranaires du virus.

Le principe de ce test est fondé sur l'immunochromatographie et une lecture manuelle ou automatisée. Le délai rapide de rendu des résultats (10 à 15 minutes) est son principal avantage.

Néanmoins ces tests présentent une sensibilité de moins de 70 %, qui est moins importante que celle de la RT-PCR, mais d'une spécificité de presque 100 %, raison pour laquelle ils sont recommandés surtout pour les cas symptomatiques avec une charge virale élevée [145].

Le prélèvement naso/oro-pharyngé ou l'échantillon de la salive est placé dans la cupule qui se trouve en bas du test. La ligne C correspond au contrôle du bon fonctionnement du test ; son absence détermine que le test est invalide. La ligne T (test) correspond à la détection d'une protéine du virus SARS-CoV-2 témoignant d'un test positif.

La réaction qui permet le diagnostic se produit après liaison de l'antigène viral présent dans l'échantillon du patient avec un anticorps spécifique du SARS-CoV-2 préexistant au niveau du test [146].



Figure 59 : Tests antigéniques rapides et résultats :

Le test présenté à gauche indique une réactivité négative ;

Le test présenté au centre montre une réactivité faiblement positive ;

Le test présenté à droite montre une réactivité positive.

➤ Diagnostic indirect :

✓ Moyens diagnostic :

Les tests sérologiques permettent de détecter qualitativement des anticorps spécifiques appelés immunoglobulines Ig produites par l'organisme et générées contre l'infection au Sars-CoV-2 dans le sang total, le sérum, ou le plasma humain.

Les techniques sérologiques restent toujours en développement, même si de nombreuses trousse de diagnostic sont déjà commercialisées. Trois principaux types de tests sont actuellement disponibles :

- Les tests reposant sur une méthode immunoenzymatique ELISA, qui certains d'entre eux mettent en évidence différents isotypes d'anticorps (IgM, IgA, IgG) et d'autres, uniquement les IgG [147] ;
- Les tests rapides par immunochromatographie, qui sont utilisés de façon rapide unitaire en moins de 15 minutes et qui, pour certains, repèrent séparément les anticorps des classes IgM et IgG et pour d'autres, que les IgG ou les anticorps totaux ; ces tests, peuvent être réalisés en dehors d'un laboratoire de biologie médicale à partir de sérum ou de sang total prélevé par microponction au niveau de la pulpe du doigt [148].
- Les tests de séroneutralisation virale qui permettent la détection et la quantification d'anticorps neutralisants spécifiques pour le virus SARS-CoV-2 dans un échantillon du sérum ; Cette méthode est surtout utile dans les études de masse pour le diagnostic rétrospectif chez les patients ayant eu un épisode pauci ou asymptomatique [149].

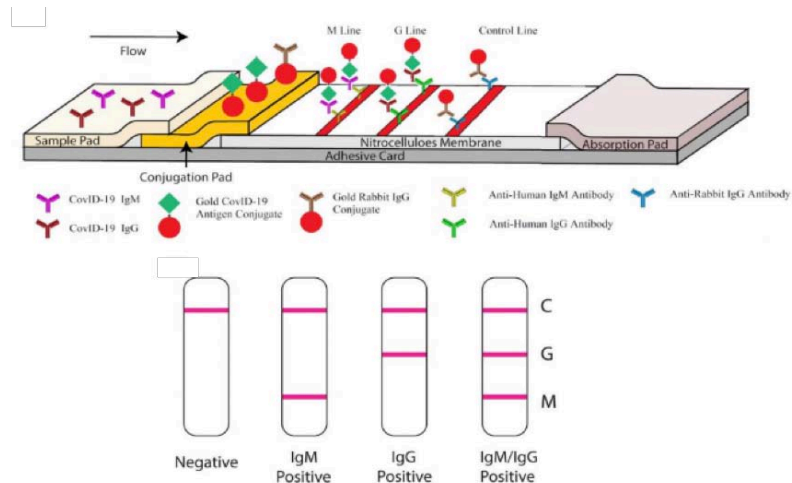


Figure 60 : Représentation schématique du test sérologique rapide du SARS-CoV-2



Figure 61 : Tests sérologiques rapides du SARS-CoV-2 et différents résultats

13 : IgM et IgG positives ; 14 : IgM faiblement positive ; 15 : IgM et IgG négatives ;
16 : IgG faiblement positive ; 17 : IgG positive ; 18 : IgM positive.

✓ Cinétique de la réponse humorale :

Les anticorps spécifiques des classes IgM ou IgA apparaissent assez précocement, 7 à 9 jours après le début des symptômes. Ils sont plus volontiers présents au cours des infections sévères chez les patients hospitalisés, particulièrement ceux en réanimation. Leur détection peut prendre plusieurs semaines. Leur présence est inconstante, même dans les formes graves [150].

Les anticorps spécifiques de classe IgG peuvent être repérés avec plus ou moins de retard par rapport au début des signes cliniques, mais beaucoup plus précocement chez les patients avec une forme grave d'infection [151]. À l'opposé, dans les formes pauci-symptomatiques ou asymptomatiques, leur détection est volontiers retardée au-delà du 14ème jour et jusqu'à 30 jours après le début des signes cliniques [152].

Il est à noter que les deux tiers des patients asymptomatiques ou présentant une forme bénigne ne développent pas de réponse humorale [152].

Une étude de Yu et al. a constaté une séroconversion de l'IgA 2 jours après le début des symptômes et l'IgM et l'IgG 5 jours après. En plus, tous les cas étudiés avaient des niveaux détectables des trois immunoglobulines 32 jours après le début des symptômes avec des taux plus élevés chez les cas sévères par rapport aux cas légers et modérés [153].

✓ Interprétation des données sérologiques :

La détection d'anticorps sériques de classe IgG anti-SARS-CoV-2 témoigne d'un contact antérieur avec le virus ; à l'opposé, leur absence n'exclut pas cette possibilité.

Chez les sujets présentant un tableau clinique évoquant l'infection, la présence dans leurs sérums d'IgM ou d'IgA spécifiques est en faveur d'une infection récente ; dans les formes où le virus n'est plus repéré dans les voies respiratoires supérieures, ce profil sérologique pourrait être un apport diagnostique [155].

De nombreuses incertitudes pèsent encore sur l'interprétation des analyses sérologiques :

- Il est éventuel de remarquer des réactions faussement positives en raison des ressemblances antigéniques avec d'autres coronavirus.
- L'absence de réponse humorale au-delà de 30 jours chez certains individus ayant une infection bénigne à SARS-CoV-2 mérite d'être explorée de façon plus recherchée, particulièrement par l'étude de la réponse immunitaire au cours de l'infection au SARS-CoV-2 qui reste encore méconnue.
- Il n'est pas possible de garantir, dans l'état actuel des connaissances, si les anticorps, protègent à moyen-long terme contre une réinfection.

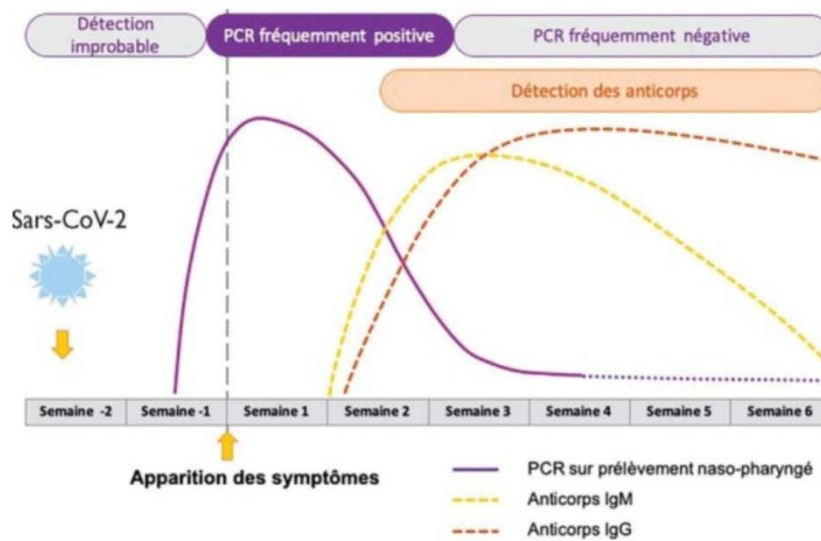


Figure 62 : Cinétique des marqueurs de l'infection à SARS-CoV-2 et moyens diagnostic possibles

c. Diagnostic radiologique :

La RT-PCR étant un moyen diagnostic très spécifique pour le diagnostic de la COVID-19 dans les échantillons biologiques. Bien que plusieurs entreprises aient mis au point des kits basés sur la RT-PCR, ces derniers présentent des inconvénients, plus particulièrement les faux négatifs. Un article de Annals of internal medicine a mis le pour sur le taux des faux négatifs à la RT-PCR, soit 38% au premier jour des symptômes et 20% au troisième jour [156].

Afin de remédier à cette situation, des techniques radiologiques telles que la tomodensitométrie, la radiographie standard et l'échographie thoracique permettant le diagnostic précoce de l'infection au SARS-CoV-2 ont été proposées.

Les examens d'imagerie jouent donc un rôle important dans le diagnostic et la prise en charge des patients, la détermination de la gravité de la maladie, l'orientation du traitement l'évaluation de la réponse thérapeutique, et la recherche de complications [157].

c.1. Radiographie standard :

La radiographie thoracique reste généralement un examen pertinent chez les patients suspects ou confirmés infectés par le SARS-CoV-2 en raison de son utilité, de sa disponibilité et de son faible coût, bien qu'elle soit moins sensible que la TDM [158].

De plus la radiographie standard reste la seule alternative pour les patients hospitalisés en réanimation qui ne peuvent être déplacés, selon l'ACR la radiographie thoracique par unité de radiographie mobile est l'examen radiologique de première intention, elle permet également d'évaluer la mise en place des cathéters et des dispositifs, de rechercher d'éventuelles complications telles que le pneumothorax, l'emphysème sous cutané et le pneumomédiastin, et de suivre en série l'évolution de la maladie [159,160].

Les signes à la radiographie de thorax sont peu spécifiques, dans plusieurs études comme l'étude de Guan et al., les patients montraient plusieurs images pathologiques, les images « en verre dépoli » reste l'image la plus évocatrice de l'infection au SARS-CoV-2, des images réticulaires témoignant d'atteintes interstitielles, des condensations alvéolaires unilatérales et bilatérales ou d'épanchements pleuraux sont également observés [161]. La distribution est généralement bilatérale, périphérique et prédomine dans les champs inférieurs [158].

La radiographie pulmonaire peut être normale dans les cas bénins ou dans les premiers jours de la maladie, inversement il est peu probable que les patients présentant des formes modérées ou graves aient une radiographie pulmonaire normale. Les images sont plus manifestes et marquées 10 à 12 jours après le début des symptômes [162].

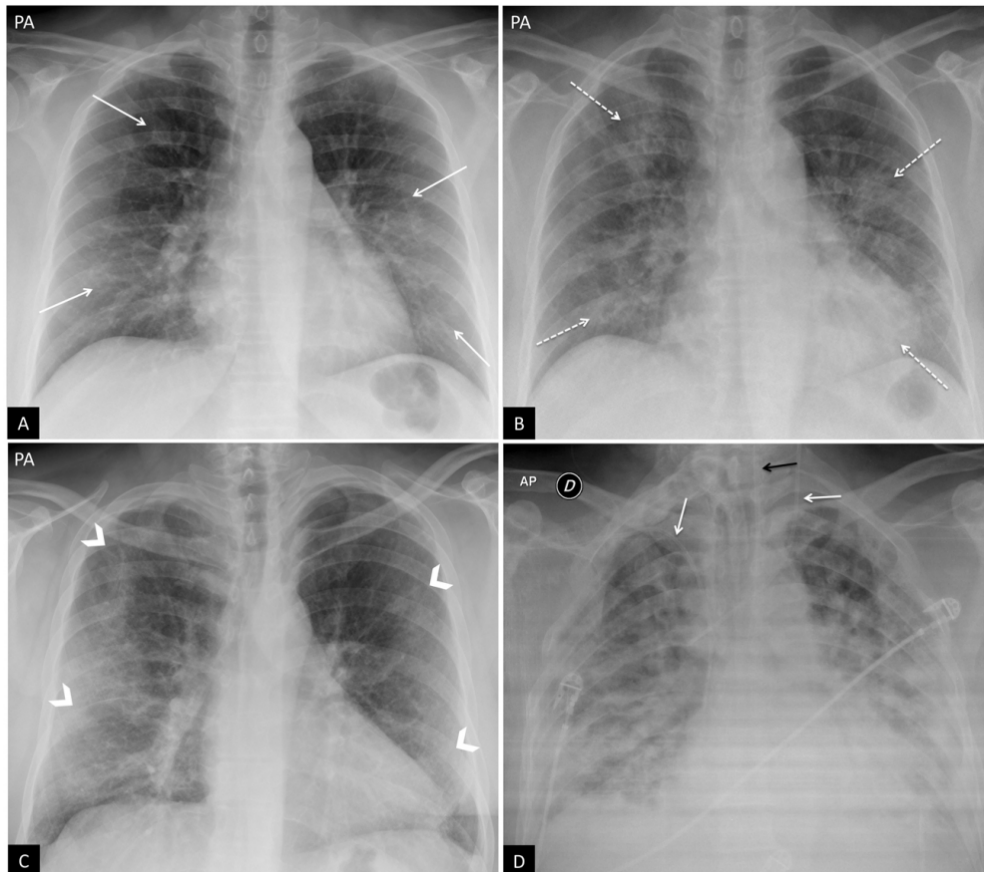


Figure 63 : Résultats typiques de la pneumonie à COVID-19 sur radiographie thoracique standard

- A)** Femme de 47 ans avec suspicion clinique de la COVID-19 : Syndrome interstitiel fait d'images réticulaires à prédominance périphérique (flèches).
- B)** Même patient que sur l'image A. Radiographie thoracique réalisée 3 jours plus tard. PCR positive pour le SRAS-CoV-2. Apparition de faibles opacités alvéolaires bilatérales et périphériques arrondies (flèches).
- C)** Homme de 57 ans présentant une de dyspnée et PCR positive pour le SRAS-CoV-2. Opacités périphériques bilatérales dans les champs supérieur, moyen et inférieur (flèches).
- D)** Homme de 45 ans avec dyspnée et COVID-19 confirmé par PCR. Radiographie thoracique montrant de multiples zones confluentes diffuses bilatérales de condensation intéressant les deux champs pulmonaires.

c.2. TDM thoracique :

Le scanner thoracique est considéré comme l'examen d'imagerie le plus sensible pour la détection de la COVID-19, avec une sensibilité rapportée allant jusqu'à 97 %, contre 69 % pour la radiographie standard. Certaines études ont même démontré que les résultats du scanner thoracique peuvent précéder la positivité de la RT-PCR au cours des premiers jours de l'infection [163, 164].

Il existe jusqu'à présent des controverses concernant le recours à la tomodensitométrie comme moyen diagnostique, car malgré sa sensibilité élevée, elle est de faible spécificité d'environ 25 %, vu que les images de l'infection au SARS-CoV-2 peuvent se confondre avec ceux des autres infections virales telles que la grippe à H1N1, SRAS ou MERS. Par conséquent, la plupart des sociétés, telles que l'ACR, considèrent la TDM comme un moyen diagnostique de deuxième ligne [165].

La Société Espagnole de radiologie médicale (SERAM) recommande le recours à la TDM thoracique dans les situations suivantes [166] :

- Discordance clinique/radiologique : patients présentant une forme sévère avec une forte suspicion clinique, ET ayant une radiographie pulmonaire normale ET une PCR négative ou difficulté à obtenir le prélèvement pour la PCR ou une PCR non concluante.
- Patients confirmés positifs à la COVID-19 présentant une aggravation clinique qui fait suspecter une embolie pulmonaire, une surinfection bactérienne ou l'apparition d'épanchement pleural.
- Patients gravement malades avec suspicion clinique d'infection au SARS-CoV-2, chez qui une décision doit être prise quant à leur hospitalisation en USI conventionnelle ou en USI d'isolement réservés aux patients positifs à la COVID-19.
- Chez les patients présentant une autre pathologie grave et urgente, avec suspicion diagnostique ou doute sur l'infection au SARS-CoV-2, qui nécessitent une prise en charge thérapeutique immédiate (chirurgie ou autre) et donc un diagnostic rapide pour renforcer la protection des professionnels concernés.
- Les manifestations scanographiques de la COVID-19 sont multiples et diverses, hors l'image pathologique la plus rencontrée dans différentes études est l'aspect « en verre dépoli », associé ou non à une consolidation, qui suit une distribution périphérique et sous pleurale prédominante, avec une atteinte généralement bilatérale intéressant surtout les lobes inférieurs [167].

Plusieurs autres images peuvent être observées, notamment l'image « crazy-paving » qui se présente comme des réticulations dû à l'épaississement des septa interlobulaires superposés à une image de verre dépoli sous-jacent, le signe du halo, le signe du halo inversé, le bronchogramme aérien, la bronchectasie et dans les stades avancés la fibrose pulmonaire [168].

Ces atteintes du parenchyme pulmonaire quasi singulières de la COVID-19 peuvent parfois être atypiques : de distribution unilatérale, de siège au niveau des sommets ou centrales. Il peut aussi y avoir une pathologie pulmonaire sous-jacente (bronchopneumopathie chronique obstructive, fibrose pulmonaire), rendant le diagnostic radiologique plus difficile.

Signes radiologiques	Guan (n=1099)	Li (n=83)
Condensation alvéolaire focale	41,9%	ND
Condensations alvéolaires bilatérales	51,8%	ND
Anomalies interstitielles	14,7%	ND
Images en verre dépoli	56,4%	97,6%
Opacités linéaires	ND	65,1%
Foyer de condensation	ND	63,9%
Epaississement des septa interlobulaires	ND	62,7%
Aspects en mosaïque (crazy-paving)	ND	36,1%
Signe de la toile d'araignée	ND	25,3%
Epaississement des parois bronchiques	ND	22,9%
Epaississement sous-pleuraux	ND	20,5%
Adénopathie médiastinale	ND	8,4%
Epanchement pleuraux	ND	8,4%
Epanchement péricardique	ND	4,8%
Lobe supérieur droit	ND	64,7%
Lobe moyen	ND	73,5%
Atteinte bilatérale	ND	95,2%

ND : non disponible

Figure 64 : Images radiologiques les plus fréquentes de l'infection à SARS-CoV-2.

L'atteinte pulmonaire et les images scanographiques évoluent dans le temps en quatre stades évolutifs [169,170,171] :

- Phase précoce (0-4 jours après le début des symptômes) : L'image en verre dépoli prédomine, avec une atteinte uni ou bilatérale multifocale. Le scanner peut aussi être normal 50 % lors deux premiers jours.
- Phase de progression (5-8 jours) : L'atteinte en verre dépoli progresse et s'étend rapidement et devient bilatérale, diffuse, avec atteinte multilobaire. Des images de « crazy-paving » et de consolidation peuvent apparaître à ce stade.

- Phase de pointe (9-13 jours) : L'atteinte devienne maximale, avec des zones de verre dépoli qui se transforment en consolidation. Les consolidations représentent l'image prédominante, un bronchogramme aérien, une image de « crazy-paving » et un signe de halo inversé peuvent être observés.
- Phase de résolution (>14 jours) : La régression des consolidations se manifeste à nouveau par des opacités en verre dépoli pouvant associer des dilatations de bronches à une distorsion architecturale. L'évolution des lésions est souvent asynchrone, avec des zones de régression et d'autres de progression.

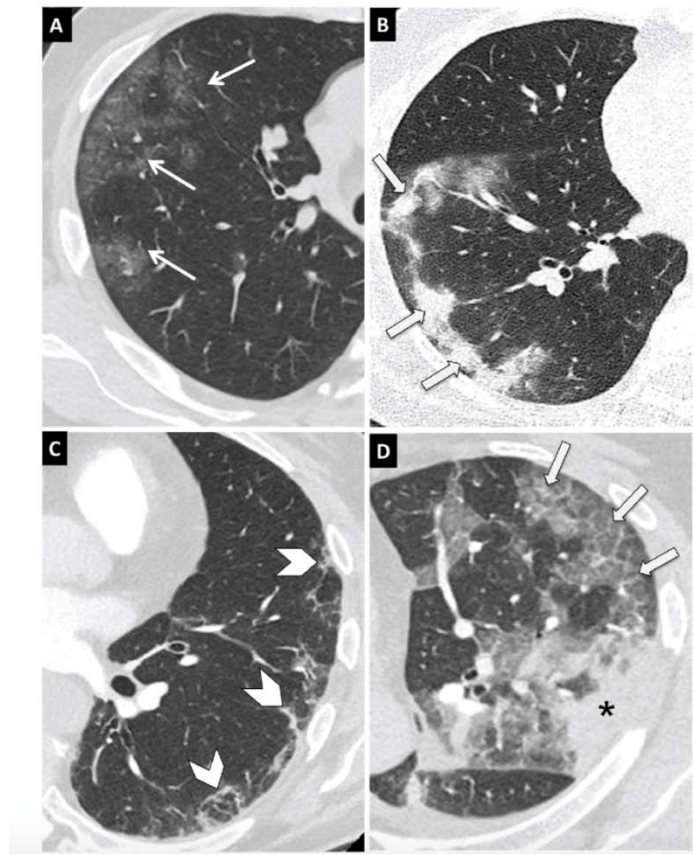


Figure 65 : Images évocatrices de la pneumonie à COVID-19 sur TDM

- A)** Opacités en verre dépoli de morphologie arrondie et de distribution périphérique et sous-pleurale (flèches).
- B)** Consolidations à prédominance périphérique et sous-pleurale (flèches).
- C)** Réticulation périphérique et sous-pleurale (têtes de flèches).
- D)** Opacités périphériques en verre dépoli avec épaissements septaux interlobulaires et intralobulaires superposés réalisant une image de « crazy-paving » (flèche). Avec présence d'une consolidation périphérique (étoile).

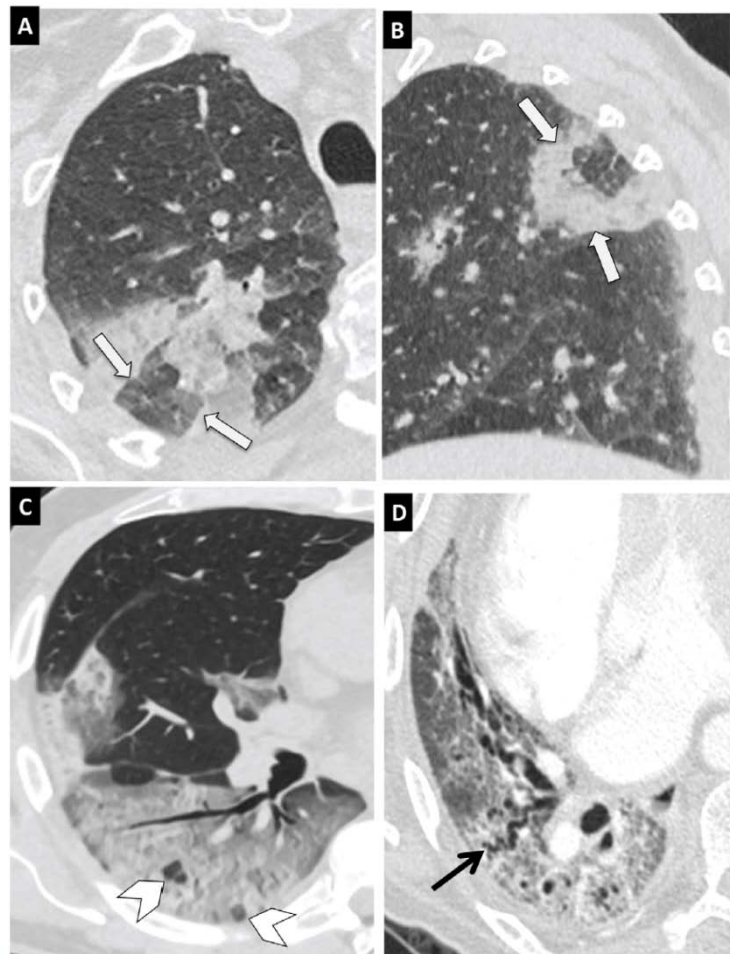


Figure 66 : Images évocatrices de la pneumonie à COVID-19 sur TDM

- A et B)** Coupe axiale (A) et (B) sagittale montrant une lésion du segment postérieur du lobe supérieur droit avec le signe du halo inversé (flèches).
- C)** Atteinte étendue en verre dépoli avec des zones de consolidation dans le lobe inférieur droit (têtes de flèches).
- D)** Altération de l'architecture du lobe inférieur droit avec image de « crazy-paving » et dilatation bronchique (flèche noire).

Les anomalies observées dans les études des cas confirmés ont permis d'établir des critères diagnostiques classant les patients en différentes catégories : de peu probable à des images typiques de la COVID-19 avec une sensibilité allant jusqu'à 98%. La classification CO-RADS publiée par la Société néerlandaise de radiologie reste la classification la plus utilisée pour la catégorisation scanographique des patients dans des niveaux de suspicion d'infection à la COVID-19 [172].

CORADS 1	NON	TDM Normale ou lésions non infectieuses (sarcoïdose, fibrose, tumeur..)
CORADS 2	Faible	Anomalie en rapport avec d'autres infections (bronchiolites, aspect en bourgeon d'arbre...)
CORADS 3	Indéterminée	Signes en faveur d'une infection, mais pas très évocateur du COVID 19 : verre dépoli focale, bronchopneumonie, pneumonie lobaire, embolie septique...)
CORADS 4	Élevée	* Verre dépolie unilatéral. Crazy paving unilatéral. * Condensations multiples sans lésion typique associée.
CORADS 5	Très élevée	Aspect Typique : * Atteinte périphérique, bilatérale et basale. * Verre dépolie et Crazy paving : Atteinte Multifocale. * Verre dépoli et Condensations multifocales. * Signe du Halo inversé. Dilatation vasculaire.
CORADS 6	PCR +	

Figure 67 : Classification de CO-RADS

Le scanner thoracique est considéré comme l'un des principaux outils d'évaluation de la gravité de l'infection au SARS-CoV-2. Il permet la stratification des patients dans des catégories de risque et la prédiction du pronostic, facilitant ainsi la prise de décision clinique et thérapeutique [173].

Plusieurs échelles semi-quantitatives ont été proposées qui permettent le calcul macroscopique de l'étendue des anomalies [174]. Leur inconvénient reste surtout la faible précision, et pour remédier à cette problématique, des systèmes d'intelligence artificielle qui peuvent effectuer une analyse quantitative rigoureuse du volume pulmonaire atteint ont été développés [175].

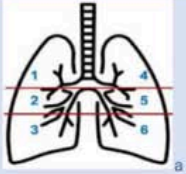
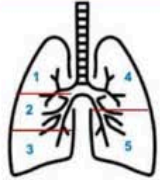
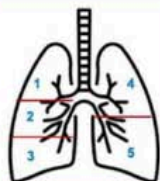
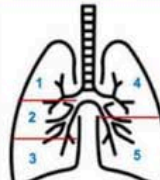
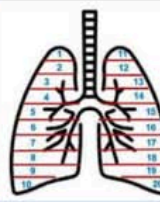
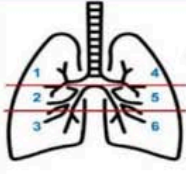
Authors	Regions to be assessed	Scoring criteria																							
Xie et al. ⁶² y Zhao et al. ⁶³		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Extent of damage for each area</th> <th>Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>< 25%</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>25-50%</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>50-75%</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 75%</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	Extent of damage for each area	Points	0%	0	< 25%	1	25-50%	2	50-75%	3	> 75%	4	<ul style="list-style-type: none"> Each of the 6 areas is given a score from 0 to 4 The final score is the sum of the individual scores for each area and ranges from 0 to 24 										
Extent of damage for each area	Points																								
0%	0																								
< 25%	1																								
25-50%	2																								
50-75%	3																								
> 75%	4																								
Pan et al. ⁶⁷ y Li et al. ⁶⁹		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Extent of damage for each lobe</th> <th>Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>< 5%</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>5-25%</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>26-49%</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>50-75%</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>> 75%</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	Extent of damage for each lobe	Points	0%	0	< 5%	1	5-25%	2	26-49%	3	50-75%	4	> 75%	5	<ul style="list-style-type: none"> Each of the 5 lobes is given a score from 0 to 5 The final score is the sum of the individual scores for each lobe and ranges from 0 to 25b 								
Extent of damage for each lobe	Points																								
0%	0																								
< 5%	1																								
5-25%	2																								
26-49%	3																								
50-75%	4																								
> 75%	5																								
Pan et al. ⁶⁷		<table border="1"> <thead> <tr> <th>No. of affected lobes</th> <th>Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	No. of affected lobes	Points	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	<ul style="list-style-type: none"> The maximum score is 5 										
No. of affected lobes	Points																								
1	1																								
2	2																								
3	3																								
4	4																								
5	5																								
Chung et al. ⁶⁷		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Extent of damage for each lobe</th> <th>Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>< 25%</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>25-50%</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>50-75%</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 75%</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	Extent of damage for each lobe	Points	0%	0	< 25%	1	25-50%	2	50-75%	3	> 75%	4	<ul style="list-style-type: none"> Each of the 5 lobes is given a score from 0 to 4 The final score is the sum of the individual scores for each lobe and ranges from 0 to 20 										
Extent of damage for each lobe	Points																								
0%	0																								
< 25%	1																								
25-50%	2																								
50-75%	3																								
> 75%	4																								
Wu et al. ⁶³ y Wan et al. ⁷¹		<table border="1"> <thead> <tr> <th>No. of affected segments</th> <th>Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>For each segment</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Volume of involvement for each segment</th> <th>Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 50%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>≥ 50%</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>	No. of affected segments	Points	For each segment	1	Volume of involvement for each segment	Points	< 50%	0	≥ 50%	1	<p>PII = score by number of affected segments + score by volume of involvement for each segment/40 × 100°</p> <ul style="list-style-type: none"> The results range from 0% to 100%, and higher values indicate a higher inflammatory load 												
No. of affected segments	Points																								
For each segment	1																								
Volume of involvement for each segment	Points																								
< 50%	0																								
≥ 50%	1																								
Yuan et al. ⁷⁰		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Extent of damage for each area</th> <th>Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0%</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>< 5%</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>5-25%</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>26-49%</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>50-75%</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>> 75%</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Attenuation of damage for each area</th> <th>Points</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normal attenuation</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Ground-glass opacities</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Consolidation</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	Extent of damage for each area	Points	0%	0	< 5%	1	5-25%	2	26-49%	3	50-75%	4	> 75%	5	Attenuation of damage for each area	Points	Normal attenuation	1	Ground-glass opacities	2	Consolidation	3	<ul style="list-style-type: none"> The maximum score is 72°
Extent of damage for each area	Points																								
0%	0																								
< 5%	1																								
5-25%	2																								
26-49%	3																								
50-75%	4																								
> 75%	5																								
Attenuation of damage for each area	Points																								
Normal attenuation	1																								
Ground-glass opacities	2																								
Consolidation	3																								

Figure 68 : Échelles semi-quantitatives d'évaluation de l'étendue des lésions pulmonaires dues à la COVID-19 par TDM

3.5. Traitement de l'infection au SARS-CoV-2 :

Initialement, au début de la pandémie, la compréhension de la COVID-19 et de sa prise en charge thérapeutique était limitée, créant une urgence pour contrôler cette nouvelle maladie virale avec des thérapies expérimentales et une réorientation des médicaments.

Depuis lors, grâce aux efforts intenses des chercheurs cliniques dans le monde entier, des progrès significatifs ont été réalisés, ce qui a conduit à une meilleure compréhension non seulement de la COVID-19 et de sa gestion, mais a également abouti au développement de nouvelles thérapies et au développement de vaccins à un niveau de vitesse sans précédent.

À l'heure actuelle, il est important de noter qu'aucun traitement spécifique permettant l'éradication du virus et la guérison de la COVID-19 n'est disponible.

La prise en charge thérapeutique du patient est étroitement dépendante de son état de santé générale, de la présentation et la sévérité clinique de l'épisode d'infection.

a. Agents thérapeutiques :

a.1. Traitement spécifique :

Actuellement, plusieurs options thérapeutiques pour le traitement de l'infection au SARS-CoV-2 sont actuellement disponibles, notamment les antiviraux (par exemple, Molnupiravir, Paxlovid, Remdesivir), les anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 (Bamlanivimab/Etesevimab, Casirivimab/Imdevimab), les anti-inflammatoires (Dexaméthasone), des agents immunomodulateurs (Baricitinib, Tocilizumab) et possèdent l'autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) délivrée par le Food and Drug Administration (FDA) [176].

De point de vue pharmacodynamique les moyens thérapeutiques actuels ciblent 4 étapes probables du cycle cellulaire viral [177,178] :

- L'entrée du virus dans la cellule : des données in vitro suggèrent que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, en s'opposant à la glycosylation d'ACE2, pourraient empêcher la pénétration des Sars-CoV-2 ;

- Le clivage et l'assemblage des protéines virales : il s'agit de la piste des inhibiteurs des protéases utilisés dans le cadre de l'infection au VIH (lopinavir notamment) ;
- La réplication virale, en bloquant l'ARN-polymérase qui permet au virus de reproduire son matériel génétique (cette recherche concerne le Remdésivir) ;
- La réaction immunitaire liée à la production massive de cytokines : l'hydroxychloroquine, les corticoïdes, les interférons et le Tocilizumab pourraient théoriquement être utiles.

❖ Les antiviraux :

▪ **Molnupiravir :**

Agent antiviral à large spectre ayant une action directe qui agit sur l'enzyme RdRp. Sur la base d'une méta-analyse des études de phase 1 à 3, il a été noté que le Molnupiravir démontrait une réduction significative des hospitalisations et des décès lors de la maladie COVID-19 [179].

Les résultats d'un essai de phase 3 en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo ont rapporté qu'un traitement précoce par Molnupiravir a réduit le risque d'hospitalisation et de décès chez les adultes à risques et non vaccinés atteints par la COVID-19 présentant une forme légère à modérée [180].

▪ **Remdesivir :**

Agent antiviral à large spectre qui a été au début développé pour lutter contre le virus Ebola. Il a démontré une activité antivirale contre le SARS-CoV-2 in vitro et in vivo et a très vite fait partie des thérapeutiques les plus prometteuses contre le SARS-CoV-2 [181].

Les résultats de trois essais cliniques contrôlés randomisés ont montré que l'effet de la Remdesivir était supérieur au placebo pour la réduction du temps de récupération chez les adultes hospitalisés avec une forme légère à sévère. La FDA a approuvé le Remdesivir pour l'utilisation chez les adultes (âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 Kg) pour le traitement des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 [182,183,184].

- **Lopinavir/Ritonavir :**

Thérapie combinée approuvée par la FDA pour le traitement de l'HIV et a été proposée comme traitement antiviral contre la COVID-19 au début de la pandémie. Les données d'un essai contrôlé randomisé ont rapporté qu'aucun effet bénéfique n'a été observé avec un traitement basé sur la Lopinavir-Ritonavir chez les patients hospitalisés avec une forme sévère [185].

Actuellement l'association Lopinavir/Ritonavir n'est plus indiquée pour le traitement de la COVID-19 des patients hospitalisés ou non hospitalisés.

- **Paxlovid :**

Il s'agit d'une association de Ritonavir et du Nirmatrelvir.

Lors d'une analyse intermédiaire des données de phase 2-3, qui comprenait 1219 patients, a révélé que le risque d'hospitalisation lié à la COVID-19 ou la mortalité par toutes causes confondues était de 89 % inférieur dans le groupe traité par Paxlovid par rapport au placebo lorsqu'il est commencé dans les trois jours suivant l'apparition des symptômes [186]. D'autres études sont en cours pour établir l'efficacité rapportée.

- **Hydroxychloroquine et Chloroquine :**

L'Hydroxychloroquine et la Chloroquine sont des médicaments antipaludéens de la famille des quinines introduites en médecine dans les années 1940. Ceux sont des agents largement utilisés dont on a découvert qu'ils possèdent une capacité antivirale à large spectre [187].

De manière significative, plus de quatre-vingts essais cliniques sur la CQ et l'HCQ ainsi que dans leur combinaison ont été rapportés dans le monde entier. Selon ces essais la CQ modifie la glycosylation terminale du récepteur de l'ACE2, supprime ainsi sa liaison à la protéine S du SRAS-CoV-2 et réduit considérablement la réplication virale [181].

Plusieurs chercheurs de nombreux pays tels que la Chine, les États-Unis, l'Allemagne, le Royaume-Uni et bien d'autres ont intensifié leurs recherches en 2020 sur l'optimisation de la CQ et l'HCQ en tant que l'un des médicaments antiviraux les plus efficaces pour le traitement du

SRAS-CoV-2. Les résultats ont démontré sur plus de 100 patients que la CQ était efficace pour la prévention de l'exacerbation de la pneumonie, l'amélioration des images scanographiques, la rapidité de conversion virale négative et la diminution de la durée de la maladie [184].

Cependant, les données des essais contrôlés randomisés en 2021 évaluant l'utilisation de l'hydroxychloroquine avec ou sans Azithromycine chez les patients hospitalisés ont montré l'absence d'amélioration de l'état clinique ou du taux mortalité globale par rapport au groupe placebo [189].

Ainsi que des données d'essais contrôlés randomisés sur l'hydroxychloroquine utilisée comme prophylaxie post-exposition n'ont pas montré une protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2 ou la survenue de la maladie COVID-19 symptomatique [190,191].

- **Azithromycine :**

Parmi plusieurs médicaments potentiels testés contre le SRAS-CoV-2, l'Azithromycine est un antibiotique à large spectre de la famille des macrolides qui est actuellement utilisé pour la prise en charge des patients infectés dans de nombreux pays sur la base d'un essai clinique ouvert non randomisé [192].

De nombreux essais cliniques en cours voient également le potentiel de l'Azithromycine associée à la chloroquine dans la gestion du SRAS-CoV-2, tandis que certains rapports ont exprimé des inquiétudes concernant l'allongement de l'intervalle QT au cours de cette thérapeutique et a remis en question la sécurité de son administration [193,194].

Au Maroc, il a été rapporté que l'administration concomitante d'hydroxychloroquine et d'Azithromycine augmentait le taux de guérison et diminuait la durée de la maladie ainsi que le taux de mortalité [195].

- **Ivermectine :**

Antiparasitaire à large spectre approuvé par la FDA, et utilisé dans le monde entier dans le traitement de la COVID-19 sur la base d'une étude in vitro qui a montré son pouvoir d'inhibition de la réplication du SRAS-CoV-2 [196].

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle, impliquant 476 patients adultes atteints par la COVID-19 légère a été randomisé pour recevoir de l'ivermectine 300 mg/kg pendant cinq jours ou un placebo n'a pas montré une amélioration ou une résolution significative des symptômes chez les patients infectés ni un impact sur l'évolution de la maladie [197]. L'ivermectine n'est actuellement plus indiquée dans le traitement de la COVID-19 chez les patients qu'ils soient hospitalisés ou non hospitalisés.

- **Favipiravir :**

Le Favipiravir est un antiviral analogue de la guanine ayant une activité antivirale à large spectre contre les virus à ARN approuvé pour le traitement de la grippe. Il permet l'inhibition de l'ARN polymérase ARN-dépendante des virus à ARN tels que la grippe, la fièvre jaune, le Chikungunya, le virus d'Ebola, Norovirus et l'Enterovirus [198,199].

Un essai clinique randomisé, en double aveugle, et contrôlé par placebo à l'Arabie saoudite réalisé en Avril 2022, des adultes atteints par la COVID-19 légère confirmée par PCR ont été recrutés en ambulatoire dans sept établissements médicaux à travers l'Arabie saoudite. Les participants ont été randomisés pour recevoir soit du Favipiravir 1800 mg par voie orale deux fois le jour 1, suivi de 800 mg deux fois par jour soit un placebo pendant un total de 5 à 7 jours. Le délai médian de clairance virale était de 10 jours dans le groupe Favipiravir et de 8 jours dans le groupe placebo, alors que le délai médian de récupération clinique a été de 7 jours dans le groupe Favipiravir et de 7 jours dans le groupe placebo [200].

- ❖ Les anticorps monoclonaux :

- **Plasma convalescent :**

Le Plasma convalescent a été évalué pendant les épidémies du SRAS, du MERS et de l'Ebola ; cependant, il manquait des essais contrôlés randomisés pour étayer son efficacité réelle. La FDA a approuvé la thérapie plasmatique convalescente pour les patients atteints de la COVID-19 grave menaçant le pronostic vital [201].

Bien qu'elles aient semblé prometteuses, les données de plusieurs études évaluant l'utilisation du plasma convalescent dans les formes potentiellement mortelles de la COVID-19 ont généré des résultats mitigés. Une étude rétrospective basée sur le registre national américain a rapporté que parmi les patients hospitalisés avec COVID-19, non ventilés mécaniquement, il y avait un taux de décès plus faible chez les patients ayant reçu une transfusion en plasma convalescent, bien qu'un taux plus élevé d'anticorps IgG anti-SARS-CoV-2 a été constaté [202]. Alors que les données de trois petits essais contrôlés randomisés n'ont montré aucune différence significative dans l'amélioration clinique ou la mortalité globale chez les patients traités par plasma convalescent par rapport au traitement standard [203,204,205].

- **REGN-COV2 (Casirivimab et Imdevimab) :**

REGN-COV2 est une combinaison d'anticorps contenant deux anticorps IgG non concurrents (Casirivimab et Imdevimab) qui ciblent le RBD présent sur la protéine Spike du SRAS-CoV-2. Il a été démontré qu'il diminue la charge virale in vivo, prévenant les séquelles pathologiques induites par le virus lorsqu'il est administré à titre prophylactique ou thérapeutique chez des primates non humains [206].

Les résultats d'un essai en double aveugle impliquant 275 patients non hospitalisés atteints par la COVID-19 et qui ont été randomisés pour recevoir un placebo ou 2,4g de REGN-COV2 (Casirivimab 1 200 mg et Imdevimab 1 200 mg) ou 8g de REGN-COV2 (Casirivimab 4 000 mg et Imdevimab 4 000 mg) a rapporté que la combinaison d'anticorps REGN-COV2 réduisait la charge virale par rapport au placebo [207].

- **Le Bamlanivimab et l'Etesevimab :**

Ceux sont de puissants anticorps monoclonaux neutralisants anti-protéine Spike. Le Bamlanivimab est un anticorps monoclonal neutralisant dérivé du plasma convalescent obtenu à partir d'un patient atteint par la COVID-19. Comme REGN-COV2, il cible également le RBD de la protéine Spike du SRAS-CoV-2 et il a été démontré qu'il neutralise le SRAS-CoV-2 et réduit la réplication virale chez les primates non humains [188].

Des expériences in vitro ont révélé que l'Etesevimab se lie à un épitope différent du Bamlanivimab et neutralise les variants résistants avec des mutations dans l'épitope lié au Bamlanivimab. Dans la phase 2 de l'essai BLAZE-1, le Bamlanivimab/Etesevimab a été associé à une réduction significative de la charge virale du SRAS-CoV-2 par rapport au placebo [208].

Les données de la phase 3 de l'essai BLAZE-1 sont en attente de publication, mais des informations préliminaires indiquent que cette thérapie a réduit le risque d'hospitalisation et de décès de 87 % [208].

La distribution du Bamlanivimab plus l'Etesevimab s'est interrompue aux États-Unis vu que le variant Omicron et ses sous-variants ont nettement démontré in vitro une sensibilité très réduite à ce traitement [209].

- **Sotrovimab :**

Puissant anticorps monoclonal neutralisant anti-Spike qui a démontré une activité in vitro contre les cinq variants Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma(P1) et Delta (B .1.617.2) et Omicron (BA.1 et BA.1.1), mais l'activité de neutralisation était considérablement diminuée in vitro contre les sous-variants Omicron BA.2, BA.4 et BA.5 [210].

Les résultats de l'analyse intermédiaire de l'essai multicentrique, en double aveugle et contrôlé par placebo des COMET-ICE qui a évalué l'efficacité et l'innocuité cliniques du Sotrovimab ont démontré qu'une dose de Sotrovimab (500 mg) réduisait le risque d'hospitalisation et de décès de 85 % chez les patients à haut risque non hospitalisés atteints par la COVID-19 légère à modérée par rapport au placebo [211].

- ❖ Les Les agents immunomodulateurs :

- **Corticostéroïdes :**

Au début de la pandémie, l'efficacité des glucocorticoïdes chez les patients atteints de COVID-19 n'était pas bien décrite.

L'essai randomisé RECOVERY, comprenait des patients hospitalisés atteints par le SARS-CoV-2 cliniquement suspecté ou confirmé qui ont été assignés au hasard pour recevoir de la

Dexaméthasone ou des traitements de base, a montré que l'utilisation de la Dexaméthasone entraînait une baisse du taux mortalité à 28 jours chez les patients sous ventilation mécanique invasive ou sous assistance en oxygène. En revanche, chez les patients hospitalisés atteints par la COVID-19 qui n'ont pas besoin d'oxygénothérapie, l'utilisation de corticostéroïdes systémiques n'a montré aucun avantage voir potentiellement nocive [212].

L'essai CoDEX, un essai ouvert multicentrique au Brésil qui évaluait la Dexaméthasone chez des patients ventilés mécaniquement suite à un SDRA induit par la COVID-19. Bien que l'essai ait été interrompu prématurément, les résultats de l'étude confirment ceux de l'essai RECOVERY selon lesquels la corticothérapie systémique était bénéfique chez les patients hospitalisés et intubés [213].

Les corticoïdes pris au long cours dans le cadre du traitement d'une pathologie inflammatoire chronique, y compris les corticoïdes par voie inhalée, ne doivent pas être arrêtés afin de ne pas décompenser l'infection en question. C'est également valable pour les autres traitements chroniques, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les Sartans, pour lesquels aucun effet délétère n'a été retrouvé à ce jour.

- **Interférons INF-β-1 :**

Les IFN représentent les premières cytokines produites par l'organisme lors d'une infection virale, ils agissent sur l'immunité innée et adaptative. In vitro les protéines du SRAS-CoV-2 peuvent inhiber diverses étapes de la production et de la réponse de l'IFN de type I [214].

Les IFN recombinants ont été utilisés en association avec la Ribavirine chez les patients atteints de MERS et de SARS. Les données in vitro sur le SARS-CoV et le MERS-CoV suggèrent une meilleure activité des IFN-β, par rapport aux IFN-α, qui ont été recommandés sous forme inhalée par les autorités chinoises dans le cadre de la lutte contre la COVID-19.

Les résultats d'un petit essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo ont montré que l'utilisation d'IFN-β-1a inhalé a permis une nette amélioration clinique par rapport au placebo [215].

Selon les résultats d'un essai randomisé incluant 100 patients, le taux de mortalité a été estimé à 10 % chez les receveurs d'IFN- β 1-a et à 14 % chez les receveurs d'IFN- β 1-b, ce qui n'était pas statistiquement significatif. Le taux d'hospitalisation en USI pour les bénéficiaires d'IFN- β 1-a et les bénéficiaires d'IFN- β 1-b était de 26 % et 36 %, respectivement. De plus, aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes en terme de durée de séjour en USI [216].

▪ **Inhibiteurs de l'IL-1 :**

Au cours de l'infection à la COVID-19 le taux de l'IL-1 est élevée chez les sujets atteints. De plus, l'infection par le SRAS-CoV-2 provoque des lésions épithéliales qui conduisent à la libération d'IL-1, qui recrute à son tour des cellules inflammatoires et induit la libération d'IL-1 bêta dans les monocytes. Ceci conduit à la libération d'une plus grande quantité d'IL-1 pour recruter et activer des cellules immunitaires innées supplémentaires [217,218].

L'Anakinra est un inhibiteur des récepteurs de l'interleukine-1 approuvé par la FDA pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. Son utilisation hors indication dans la COVID-19 sévère a été évaluée dans le cadre d'un petit essai d'étude cas-témoin. Cet essai a révélé que sur les 52 patients qui ont reçu de l'Anakinra et 44 patients qui ont reçu des traitements de base, l'Anakinra a réduit le recours à la ventilation mécanique invasive et la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 sévère [219].

Jusqu'à présent les preuves sont insuffisantes pour que l'utilisation de l'Anakinra pour le traitement de la COVID-19 soit recommandée ou s'y opposer. Alors que la NIH recommande de ne pas utiliser le Canakinumab pour le traitement de la COVID-19, sauf dans le cadre d'un essai clinique [220].

▪ **Inhibiteurs de l'interleukine-6 :**

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire qui est considérée comme le principal moteur de l'état hyperinflammatoire associé à la COVID-19 [221].

Il existe 2 classes d'inhibiteurs de l'IL-6 approuvés par la FDA : les anti-récepteur de l'IL-6 (Sarilumab, Tocilizumab) et les monoclonaux ou AcM anti-IL-6 (Siltuximab).

Contrairement aux traitements par les anticorps monoclonaux (Siltuximab) qui ciblent l'interleukine 6 circulante, le Tocilizumab et le Sarilumab bloquent spécifiquement la liaison de l'IL-6 à son récepteur [222].

L'essai RECOVERY a randomisé 4 116 patients présentant une hypoxie ($SpO_2 < 92\%$) et une inflammation systémique (protéine C réactive > 75 mg/L) pour recevoir soit le Tocilizumab plus les traitements de base, soit les traitements de base seuls. Il a constaté que l'ajout de Tocilizumab réduisait la mortalité et diminuait la durée de l'hospitalisation dans les 28 jours ainsi que le recours à la ventilation mécanique et du décès [223].

L'essai REMAP-CAP a randomisé 803 patients qui étaient récemment (dans les 24 heures) admis dans l'USI, pour recevoir soit du Tocilizumab plus des traitements standard, du Sarilumab plus des soins standard, ou des soins standard seuls. Elle a montré que l'ajout du Tocilizumab ou du Sarilumab augmentait le nombre de jours sans survenue d'une défaillance d'organes nécessitant une réanimation et que l'inhibition des récepteurs de l'IL-6 par l'un de ces médicaments augmente la survie à 90 jours [224].

▪ **Inhibiteurs de la Janus kinase :**

Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) pour le traitement des patients hospitalisés atteints ont été largement étudiés. Initialement, au début de la pandémie en dehors de la Chine, il a été démontré en utilisant l'intelligence artificielle que le Baricitinib avait un double effet anticytokine et antiviral potentiel [225].

Le Baricitinib était considéré comme un traitement potentiel de la COVID-19 en raison de son effet inhibiteur sur l'endocytose du SRAS-CoV-2 in vitro et sur la voie de signalisation intracellulaire des cytokines qui provoquent l'état hyperinflammatoire d'apparition tardive qui entraîne une forme grave de la maladie [226,227].

Dans l'essai RECOVERY, le Baricitinib a été associé à un bénéfice en termes de survie chez les patients hospitalisés, avec un effet thérapeutique plus prononcé chez les patients recevant

une VNI ou une supplémentation en oxygène via un dispositif à haut débit [228]. L'essai COV-BARRIER a également démontré un avantage de survie du Baricitinib qui était plus prononcé chez les patients recevant de l'oxygène à haut débit ou une VNI [229].

Les résultats d'un essai randomisé incluant un total de 289 patients au Brésil, à double insu et contrôlé par placebo ont montré que l'incidence cumulée de décès ou d'insuffisance respiratoire jusqu'au jour 28 était de 18,1 % dans le groupe Tofacitinib et de 29,0 % dans le groupe placebo. Le décès, quelle qu'en soit la cause, au 28ème jour est survenu chez 2,8 % des patients du groupe Tofacitinib et chez 5,5 % de ceux du groupe placebo [230].

a.2. Traitement non spécifique :

❖ Les antalgiques et antipyrétiques :

Le traitement symptomatique se base sur la prise en charge de l'hyperthermie par du Paracétamol qui reste Selon l'AFMPS le traitement de premier choix en cas de symptômes tels que la fièvre et la douleur dus à la COVID-19, ainsi que la surveillance de l'état d'hydratation [231].

Une récente synthèse des données de pharmacovigilance a précisé que les AINS pourraient aggraver les atteintes infectieuses et engendrer des complications graves, particulièrement dans le cadre d'infections respiratoires [232]. Rien n'est prouvé pour le SARS-CoV-2, mais le principe de précaution se pose : les AINS doivent être écartés.

❖ L'antibiothérapie :

La COVID-19 est une infection virale secondaire au virus SARS-CoV-2, et jusqu'à présent les surinfections bactériennes semblent peu fréquentes et n'étaient rapportées que chez 1% à 3,5% des patients au moment de l'hospitalisation. L'intérêt d'une prescription systématique d'antibiotiques dans cette éventualité est donc en question, d'autant que des nouvelles résistances aux antibiotiques menacent et risquent d'émerger.

De nombreuses familles des antibiotiques ont fait part de plusieurs études et essais au cours de cette pandémie et ont été recommandées pour la gestion thérapeutique de la COVID-

19 : l'amoxicilline, l'amoxicilline-acide clavulanique, les C3G (ceftriaxone), les macrolides (Azithromycine, clarithromycine), les cyclines (Doxycycline), les quinolones, et autres.

Selon une étude rétrospective incluant 222 patients hospitalisés et chez qui aucune co-infection bactérienne n'a été documentée, 174 ont bénéficié d'une antibiothérapie (groupe expérimentales) dont 144 étaient plus âgés et avaient au moins un facteur de risque de COVID-19 grave. Les résultats ont montré que l'évolution était plus défavorable chez les patients ayant eu des antibiotiques, ce qui est probablement expliqué par la sévérité initiale de l'épisode d'infection dans ce groupe de patients [233].

L'OMS a mis le point sur l'utilisation et la prescription de l'antibiothérapie au cours de l'infection au SARS-CoV-2, et recommande selon sa dernière mise à jour que [234] :

- Pour les patients ayant une forme légère suspectée ou confirmée, l'antibiothérapie ou l'antibioprophylaxie n'a aucune place ;
- Pour les patients ayant une forme modérée suspectée ou confirmée, l'antibiothérapie ne doit pas être prescrite sauf en cas de suspicion clinique d'une surinfection bactérienne ;
- Pour les patients ayant une forme grave ou critique, l'OMS déconseille l'utilisation de l'antibiothérapie en l'absence d'infection bactérienne suspectée ou avérée ;
- Le traitement par antibiothérapie empirique doit être basé sur le diagnostic clinique (pneumonie communautaire, pneumonie nosocomiale ou septicémie), les données épidémiologiques et de sensibilité locales et les directives nationales ;
- L'antibiothérapie empirique doit être adaptée sur la base des résultats microbiologiques et de l'évolution clinique ;
- La durée de l'antibiothérapie empirique doit être la plus courte possible ; généralement 5 à 7 jours ;
- L'abus d'antibiotiques augmente le risque d'émergence et de transmission de souches multirésistantes, ce qui aura un impact sur le fardeau des maladies infectieuses pendant et au-delà de la pandémie COVID-19.

❖ L'anticoagulation :

La COVID-19 étant une maladie pro-thrombotique, chez les patients surtout hospitalisés en soins intensifs, alités, ayant des facteurs de risques emboligènes ou lors des formes sévères, la prévention de la maladie thromboembolique veineuse reste systématique. L'anticoagulation préventive par Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) ou par Héparine Non Fractionnée (HNF) est l'option de choix [235].

La recherche des facteurs de risque thromboemboliques chez les patients positifs au SARS-CoV-2 est systématique à savoir : cancer actif, antécédents personnels d'évènement thromboembolique veineux, obésité à IMC >30, Syndrome inflammatoire et/ou hypercoagulabilité (fibrinogène > 30g/L ou D-Dimères > 2mcg/L) [235].

L'indication du traitement par HBPM au cours de l'infection COVID-19 se pose [235] :

- En cas de risque thrombotique faible : la prophylaxie n'est pas indiquée ;
- En cas de risque thrombotique intermédiaire : il est proposé d'entamer une prophylaxie par HBPM en l'absence d'insuffisance rénale sévère : Enoxaparine 4000 UI une fois/24h ;
- En cas de risque thrombotique élevé : de préférence prescrire une prophylaxie par HBPM à dose intermédiaires : Enoxaparine 4000 UI /12h SC, si poids >150 kg => 6000 UI /12h SC ;
- Chez les patients traités par une dose d'HBPM supérieure à la dose prophylactique : il est conseillé de surveiller l'activité « anti-Xa » 4 heures après la 3ème dose ;
- Chez tous les patients obèses (IMC > 30) : le risque thrombotique étant élevé ou très élevé, les posologies d'héparine suivantes sont proposées :
 - Sans facteur de risque associé : Enoxaparine 4000 UI/12h ; et 6000 UI/12h si poids > 150 kg.
 - Avec un facteur de risque surajouté : HBPM 100 UI/kg SC/12h sans dépasser 12 000 UI /12h ;
- En cas de syndrome inflammatoire marqué, ou d'augmentation rapide et significative du taux de D-Dimères : une héparinothérapie à dose curative est proposée même sans thrombose clinique.

❖ L'Oxygénothérapie :

Les patients atteints par le SARS-CoV2 peuvent dans certains cas développer une pneumonie avec détresse respiratoire aiguë qui nécessite la mise en place d'un protocole d'oxygénothérapie. Dans ce cadre plusieurs moyens permettant l'administration de l'oxygène et la ventilation sont actuellement disponibles :

▪ **L'oxygénothérapie conventionnelle :**

L'oxygénothérapie conventionnelle représente le traitement symptomatique classique de première intention de l'insuffisance respiratoire aiguë, malgré qu'elle connaît d'importantes limites qui ont conduit au développement de l'oxygénothérapie humidifiée et réchauffée à haut débit.

L'oxygénothérapie conventionnelle est délivrée par voie inhalée et peut être administrée à travers différents dispositifs, à distinguer ceux permettant de délivrer de faibles débits variant de 0,5 à 6 L/min : lunettes et sondes nasales, masque à O₂ simple ; et ceux permettant de délivrer de plus hauts débits > 6L/min : masques de type Venturi et masques à réservoir dits « à haute concentration ». Avec ces derniers, le débit d'O₂ maximal utilisable ne peut cependant que rarement dépasser 15 L/min ce qui reste une grande limite à son utilité au cours de l'IRA sévère avec détresse respiratoire aiguë où le débit inspiratoire nécessaire peut ainsi atteindre 30 à plus de 120 L/min [236].

Dans un essai clinique randomisé qui a inclus 220 patients atteints de COVID-19 sévère, le taux de recours à l'intubation et la ventilation mécanique pour les patients traités par oxygénothérapie à haut débit par rapport à l'oxygénothérapie conventionnelle était de 34,3 % contre 51,0 %, respectivement, tandis que, le délai médian de récupération clinique était de 11 jours contre 14 jours [237].



Figure 69 : Dispositifs de l'oxygénothérapie conventionnelle

A : Lunettes O₂ ; B : Masque moyenne concentration ; C : Masque à haute concentration

▪ **L'oxygénothérapie par canule nasale à haut débit :**

L'oxygénothérapie par canule nasale à haut débit est un moyen d'assistance respiratoire non invasive disponible pour la gestion de l'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë secondaire à la COVID-19.

Une méta-analyse évaluant l'efficacité de la CNHD par rapport à l'oxygénothérapie conventionnelle et à la VNI avant le recours à la ventilation mécanique a rapporté que la CNHD, lorsqu'elle est utilisée avant la ventilation mécanique, pourrait améliorer le pronostic des patients par rapport à l'oxygénothérapie conventionnelle et à la VNI [238].

Selon les recommandations du NIH, les adultes atteints de la COVID-19 associée à une insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë malgré le recours à l'oxygénothérapie conventionnelle, il est recommandé de commencer l'oxygénothérapie par CNHD ; si les patients ne répondent pas, la VNI ou la ventilation mécanique intubation doivent être instaurées. Alors que pour les adultes atteints de COVID-19 et d'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë qui n'ont pas d'indication pour l'intubation endotrachéale et pour lesquels l'oxygène par CNHD n'est pas disponible, le comité recommande d'effectuer un essai étroitement surveillé de la VNI [239].

L'utilisation de l'oxygène par CNHD ou la VNI est associée à une diminution de la dispersion de l'air expiré, en particulier lorsqu'il est utilisé avec un bon ajustement de l'interface, diminuant ainsi le risque de transmission nosocomiale de l'infection [240].

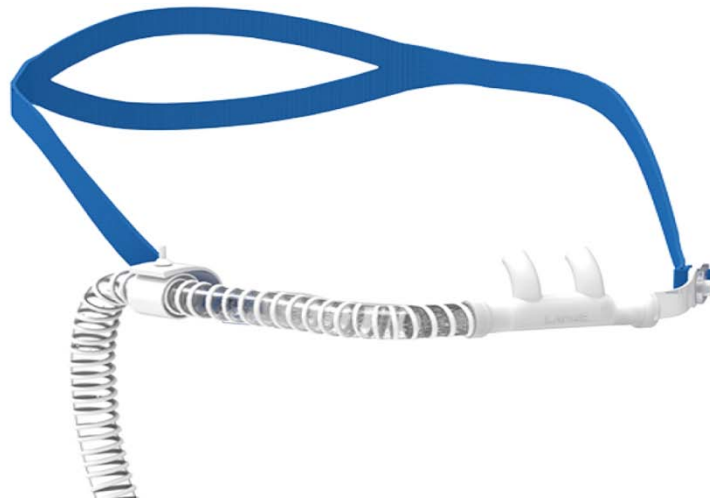


Figure 70 : Canule nasale à haut débit

▪ **La ventilation non invasive :**

La VNI (BiPAP / CPAP) joue un rôle déterminant dans la prise en charge de l'insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë secondaire à la COVID-19 et permet d'éviter la ventilation mécanique invasive chez de nombreux patients.

La ventilation non invasive par intermédiaire d'interface type masque facial ou casque Helmet a pour objectif de délivrer une oxygénothérapie à haut débit, avec FiO₂ réglable de 21 à 100%, humidifié par l'utilisation de filtre humidificateur et antibactérien/antiviral.

L'utilisation de la VNI chez les patients atteints de SDRA est controversée. Les preuves disponibles suggèrent la prudence dans l'utilisation de la VNI dans le SDRA, voir elles la contre indiquent chez les patients atteints de SDRA qui présentent un état de choc, une acidose métabolique ou une hypoxémie profonde [241,242].

La VNI devrait être limitée aux patients hospitalisés atteints de COVID-19 qui développent une insuffisance respiratoire due à une exacerbation de BPCO, un œdème pulmonaire aiguë cardiogénique ou qui ont une apnée obstructive du sommeil sous-jacente plutôt qu'un SDRA [242].

Les résultats de l'essai HENIVOT, un essai clinique randomisé multicentrique mené en Italie, ont rapporté qu'il n'y avait pas de différence significative en matière de durée sans

assistance respiratoire avec l'utilisation de la VIN par casque par rapport à l'oxygène par CNHD lors de la COVID-19 chez les patients hospitalisés avec un degré modéré à sévère d'hypoxémie [245].



Figure 71 : Dispositifs de la ventilation non invasive

A : Masque de la VNI ; B : Casque de Helmet

▪ **La ventilation mécanique invasive ou l'intubation endotrachéale :**

La ventilation mécanique invasive est l'élément base de la prise en charge du SDRA. L'intubation doit être effectuée par un praticien expérimenté dans un cadre contrôlé et protégé en raison du risque accru d'exposer les professionnels de la santé au SRAS-CoV-2 pendant l'intubation.

Plusieurs recommandations sont proposées par le NIH pour les adultes ventilés mécaniquement atteints de SDRA secondaire à la COVID-19 :

- Le comité recommande d'utiliser une ventilation à faible volume courant (VT) (VT 4-8 mL/kg) plutôt qu'une ventilation à VT plus élevé (VT > 8 mL/kg) ;
- Le comité recommande de cibler des pressions de plateau < 30 cm ;
- Le comité déconseille l'utilisation systématique de monoxyde d'azote inhalé lors de l'intubation.
- La ventilation en position de décubitus ventral pendant > 16 à 18 heures par jour reste très bénéfique, vue que le passage du décubitus ventral au décubitus dorsal

chez les patients atteints de SDRA, génère une distribution plus régulière des rapports VA/Q qui s'accompagne généralement d'une amélioration de la sensibilité des gaz artériels, et une homogénéisation du volume pulmonaire aérée.

- **L'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) :**

L'ECMO veino-veineuse est aujourd'hui une option thérapeutique indiqué en cas d'hypoxémie réfractaire.

Elle permet d'assurer les échanges gazeux à la place du poumon défaillant, tout en permettant une ventilation ultra protectrice : en diminuant le volume courant et en contrôlant les pressions intrapulmonaires et le gradient de pression motrice.

La sélection des patients pouvant bénéficier de l'ECMO revêt une importance fondamentale. Cette technique est indiquée dans les sept premiers jours après l'initiation de la ventilation mécanique, si le rapport PaO₂/FiO₂ reste inférieur à 80 et/ou la présence d'une acidose respiratoire avec pH inférieur à 7,25 et PaCO₂ supérieur à 60 mmHg pendant plus de six heures, malgré une ventilation mécanique optimisée.

Jusqu'à présent il n'y a pas suffisamment de preuves et d'essais contrôlés qui ont évalué l'utilisation de l'ECMO chez les patients atteints de COVID-19 et d'insuffisance respiratoire hypoxémique, en revanche les avantages de l'ECMO ne peuvent pas être clairement définis dans le cadre du SDRA secondaire à la COVID-19.

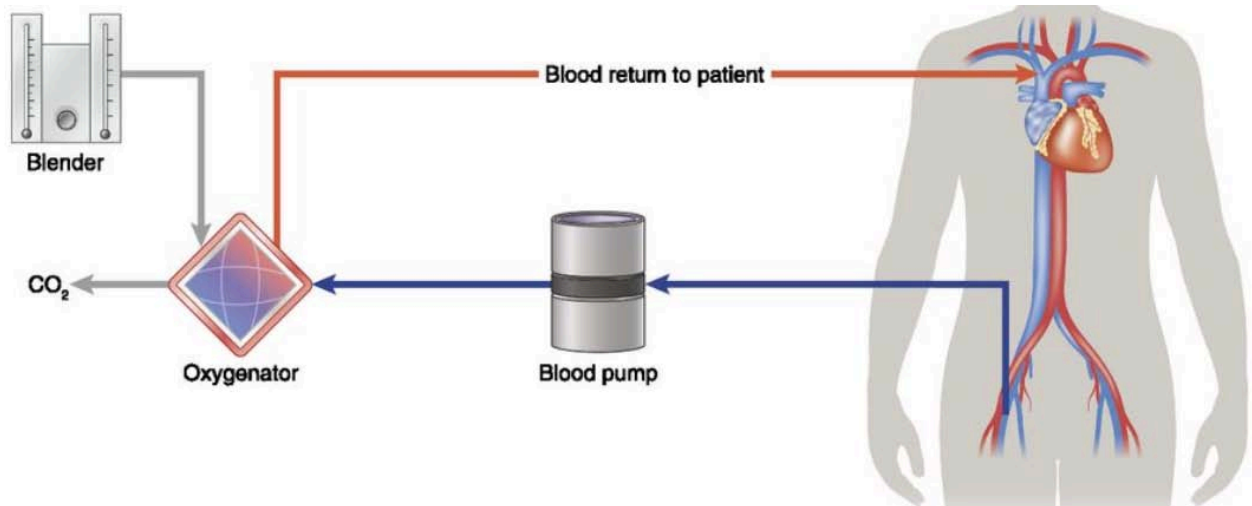


Figure 72 : Schématisation du circuit de l'ECMO

❖ Nutrition et la supplémentation vitaminique :

Les éléments nutritifs provenant de l'alimentation jouent un rôle important dans le maintien d'une réponse immunitaire optimale. Par conséquent, leur carence ou même l'excès en leur consommation peut entraîner une dérégulation du système immunitaire et une sensibilité accrue à divers agents pathogènes.

La société médicale y compris le ministère de la Santé du Maroc a mis un point d'orgue sur l'importance d'une nutrition adéquate et équilibrée durant la pandémie et revient sur les grands principes de l'immunité nutritionnelle.

Actuellement en plus des thérapies antivirales et immunitaires, les thérapies adjuvantes de supplémentation sont très utilisées dans le traitement et la prévention de la COVID-19 ou de ses complications. Certains de ces agents thérapeutiques font l'objet d'essais cliniques.

En plus de la thérapie adjuvante de supplémentation, plusieurs règles de l'immunité nutritionnelle sont à respecter [246, 247] :

- Assurer un apport adéquat en énergie et en protéines ;
- Boire suffisamment de liquides (au moins 1.5L/j) pour aider à diluer les sécrétions et stimuler l'élimination des toxines et déchets du corps ;
- Diversifier son régime alimentaire ;

- Eviter la consommation des aliments transformés et la « junk food » de faible apport nutritif et de hauts rapports caloriques en gras.
- Eviter les aliments à forte concentration en sucre et en sel.

- **La vitamine D :**

La vitamine D, vitamine liposoluble qui joue un rôle crucial dans le métabolisme osseux et minéral. Vu que le récepteur de la vitamine D est exprimé sur les cellules immunitaires telles que les lymphocytes B, les lymphocytes T et les CPA. Sur cela la vitamine D a été potentiellement suggérée dans la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives [248]. Outre cela il a déjà été également évoqué que la vitamine D ait des effets antiviraux, ce qui a conduit à un bénéfice théorique de son utilisation comme adjuvant dans le traitement des infections à COVID-19 [249].

Plusieurs études rétrospectives ont porté et démenti la corrélation observée entre les faibles taux sériques de la vitamine D et la gravité de l'évolution des symptômes de la maladie COVID-19 [250].

Dans un essai randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo qui a été mené sur deux sites au Brésil, 240 patients hospitalisés atteints de COVID-19 modéré à sévère ont reçu soit une dose unique de 200 000 UI de vitamine D3, soit un placebo. La durée médiane de séjour n'était pas significativement différente entre le groupe vitamine D3 et le groupe placebo. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes dans les pourcentages de l'hospitalisation en USI, le recours à la ventilation mécanique ou le décès pendant l'hospitalisation [251].

- **La vitamine C :**

La vitamine C, une vitamine hydrosoluble, qui joue divers rôles, notamment le soutien des tissus conjonctifs par la synthèse du collagène, la cicatrisation et le renforcement du système immunitaire grâce à ses propriétés bactéricides, anti-inflammatoires en plus de son rôle dans la stimulation de la sécrétion des anticorps [252].

Auparavant, diverses études ont démontré les effets positifs de la vitamine C contre le virus d'Epstein-Barr, le SDRA induit par les entérovirus/rhinovirus, la septicémie sévère et chez les patients ventilés mécaniquement atteints du SDRA en USI [253].

La vitamine C en intraveineux IV a été étudiée sur la base de preuves variables de son utilisation chez les patients atteints de formes graves de la maladie COVID-19 et n'a montré aucun avantage en termes de mortalité, mais certains quant à la gestion et l'atténuation des symptômes [254].

Selon les résultats de plusieurs études, la supplémentation orale en vitamine C, a des effets légers et controversés sur l'évolution de l'infection au SARS-CoV-2, la durée d'hospitalisation, ou la mortalité, hors elle permet la réduction du risque d'infection virale et l'amélioration des symptômes [255].

- **Le Zinc :**

Le Zinc oligo-élément ayant un pouvoir antiviral grâce à sa capacité de modérer l'activité de l'ARN polymérase. Les similitudes avec d'autres virus comme le SARS-CoV ou le MERS-CoV sur lesquels le Zinc a fait preuve, a laissé penser que le Zinc aurait les mêmes propriétés sur le SARS-CoV-2 in vivo chez l'homme [256].

La prise de Zinc chez des patients atteints de pneumopathies infectieuses communautaires comme le rhume banal, a montré des effets bénéfiques sur la prévention ainsi que l'atténuation de la gravité et de la durée des infections pulmonaires chez les adultes et chez les enfants [257].

Dans un essai clinique randomisé qui a été mené dans trois centres médicaux universitaires en Égypte, 191 patients atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée ont été randomisés pour recevoir soit du zinc 220 mg deux fois par jour plus de l'hydroxychloroquine, soit de l'hydroxychloroquine seule pendant une cure de 5 jours, Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en matière de pourcentages de récupération dans les 28 jours (79,2 % dans le bras hydroxychloroquine plus zinc contre 77,9 % dans le bras hydroxychloroquine seule), le recours à la ventilation mécanique, ou la mortalité globale [258].

b. Recommandations thérapeutiques internationales :

La stratification des patients et la stratégie la prise en charge thérapeutique au cours de l'infection COVID-19, a été scindée essentiellement selon la gravité et la sévérité du tableau et de l'épisode.

▪ Forme asymptomatique ou pauci symptomatique :

Les patients dont le test SARS-CoV-2 est positif sans aucun symptôme clinique compatible avec la COVID-19 doivent être invités à s'isoler et nécessitent une surveillance de leur évolution.

Jusqu'à présent aucune intervention médicale ni hospitalisation ne semble justifier ni nécessaire face à un épisode asymptomatique [259].

▪ Forme légère/bénigne :

Selon les directives du NIH et de l'OMS, les personnes atteintes d'une maladie légère sont gérables en milieu ambulatoire avec des thérapeutiques de soutien et d'isolement, en assurant l'accès à la télémédecine ou des visites à distance selon le cas, alors que les patients âgés et ceux présentant des tares doivent être surveillés de près jusqu'à ce que la guérison clinique soit obtenue. [259,260].

Les examens paracliniques biologiques et radiographiques ne sont généralement pas indiqués.

Le traitement symptomatique pour la gestion des symptômes est systématique incluant des traitements contre la fièvre, la toux, l'essoufflement, l'anxiété, le délire ou l'agitation selon le cas [259,260].

Les anticorps neutralisants du SRAS-CoV-2 tels que REGN-COV2 (Casirivimab et Imdevimab), Bamlanivimab/Etesevimab ou Sotrovimab, sont autorisés dans certains pays ; cependant, la disponibilité et les indications varient d'un pays à l'autre. L'OMS et le NIH recommandent les anticorps monoclonaux essentiellement pour les patients qui présentent un grand risque de progression clinique vers une maladie sévère et d'hospitalisation [261,262,263].

Les agents antiviraux sont recommandés dans certains pays pour les patients atteints d'une maladie légère à modérée qui présentent un risque élevé de progression clinique. L'OMS recommande conditionnellement le Remdesivir antiviral intraveineux pour les patients atteints d'une maladie non grave qui courent un grand risque d'hospitalisation [261,262].

Le NIH et l'OMS ne recommandent pas les corticostéroïdes systémiques à base de Dexaméthasone chez les patients atteints d'une maladie bénigne, sauf s'il existe une autre indication médicale [259,260].

Le NIH déconseille l'utilisation d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires pour la prévention de la maladie thromboembolique veineuse ou artérielle chez les patients non hospitalisés sans preuve d'accident thromboembolique, à moins que le patient n'ait d'autres indications de traitement par anticoagulants [259].

- Forme modérée:

Les patients atteints d'une maladie COVID-19 modérée peuvent être pris en charge en milieu hospitaliers ou en ambulatoire avec des soins de soutien et d'isolement [259,260].

En cas d'hospitalisation les cliniciens et le personnel de santé doivent porter un équipement de protection individuelle approprié lorsqu'ils interagissent avec le patient.

Le traitement symptomatique pour la gestion des symptômes est systématique.

Le recours à des antibiotiques empiriques reste uniquement indiqué en cas de suspicion clinique de surinfection bactérienne secondaire. Le traitement préventif par antibiothérapie contre la surinfection bactérienne n'a aucune place [259,260].

Tous les patients hospitalisés doivent recevoir des soins de soutien avec une réanimation hydro-électrolytique en cas d'épuisement volumique, et une oxygénothérapie qui doit être initiée en cas de SpO₂ < 94 % [260]. Certaines directives recommandent que la SpO₂ ne doive pas dépasser 96 % au cours de l'oxygénation.

Les patients atteints de COVID-19 hospitalisés sont à risque de développer des événements veineux et thromboemboliques et doivent être maintenus sous prophylaxie thromboembolique avec une anticoagulation appropriée [259].

Le NIH recommande l'utilisation du Remdesivir seul ou de la Dexaméthasone associée au Remdesivir ou la Dexaméthasone seule si une thérapie combinée Remdesivir/Dexaméthasone n'est pas disponible, chez les patients hospitalisés et nécessitant une oxygénothérapie [263].

Le monitoring et la surveillance des patients est systématique à la recherche de tout signe ou symptôme de progression de la maladie ce qui permettra une réponse immédiate par des interventions thérapeutiques appropriées [260].

- Forme sévère/critique :

Tout patient atteint d'une forme sévère ou grave de la COVID-19 doit être hospitalisé [259].

Les cliniciens et tout autres membres du personnel de santé doivent porter un équipement de protection individuelle appropriée comprenant des blouses, des gants, des masques N95 et une protection oculaire lorsqu'ils effectuent tout gestes générant des aérosols sur des patients atteints de COVID-19 en USI, tel que l'intubation endotrachéale, la bronchoscopie, la trachéotomie, la ventilation manuelle, l'inclinaison physique du patient ou la fourniture de soins au patient tels que la nébulisation, l'aspiration des voies respiratoires supérieures [264].

Le traitement symptomatique pour la gestion des symptômes est systématique [260].

Tous les patients doivent être maintenus sous anticoagulation prophylactique, en phase aiguë de l'hospitalisation, à condition qu'il n'y ait pas de contre-indications. L'HBPM, ou l'HNF sont les options recommandées pour la thromboprophylaxie [259,260].

Le recours à des antibiotiques empiriques reste uniquement indiqué en cas de suspicion clinique de surinfection bactérienne secondaire ou de septicémie et doivent être administrés dans des délais rapides (4 heures). Le traitement préventif par antibiothérapie n'a aucune place [259,260].

Le NIH et l'OMS recommande fortement d'utiliser la Dexaméthasone chez les patients hospitalisés ayant recours à l'oxygénothérapie par ventilation non invasive ou invasive. La thérapie combinée de la Dexaméthasone associé au Remdesivir ou au Baricitinib ou au

Tocilizumab est également recommandée chez les patients hospitalisés sous oxygénothérapie par CNHD ou VNI avec des signes de progression de la maladie. Si les corticostéroïdes ne peuvent pas être utilisés, le Baricitinib plus Remdesivir peut être utilisé chez les patients non intubés [260,263].

Les anticorps monoclonaux sont autorisés dans certains pays ; cependant, la disponibilité et les indications varient d'un pays à l'autre. Le choix de l'anticorps monoclonal dépend de la disponibilité, ainsi que de facteurs cliniques et contextuels, y compris les informations émergentes sur l'efficacité sur différents variants [259, 261].

L'oxygénothérapie doit être commencée immédiatement chez tout patient présentant des signes de SDRA ou $SpO_2 < 90 \%$, avec une cible de $SpO_2 \geq 94 \%$ [260,263]. À savoir que certaines directives recommandent que la SpO_2 ne doit pas dépasser 96 % au cours de la réanimation [264].

La prise en charge des patients COVID-19 atteints de SDRA doit être similaire à la prise en charge classique du SDRA pour d'autres causes, y compris le positionnement en décubitus ventral, l'aspiration des sécrétions bronchiques conformément aux directives de la campagne Surviving Sepsis pour la gestion de la COVID-19 [264].

L'intubation endotrachéale ou la ventilation mécanique doit être envisagée en cas d'insuffisance respiratoire imminente ou en cas d'échec des mesures non invasives d'oxygénothérapie [261].

D'autres mesures de réanimation sont indiquées en cas de défaillance multiviscérale telle que l'épuration extra-rénale en cas d'insuffisance rénale, le recours aux vasopresseurs en cas d'état de choc [264].

c. Protocole et recommandations thérapeutiques à l'échelle nationale :

Le protocole national thérapeutique de prise en charge des cas COVID-19 au Maroc a été actualisé le 18 Janvier 2022 et a établi les différents médicaments préconisés avec les mesures associées pour la prise en charge des malades infectés [265].

➤ Principe de base du traitement :

Pour tous les cas nécessitant une prise en charge thérapeutique, le traitement doit être prescrit conformément au protocole recommandé ;

Le traitement doit être démarré le plus rapidement possible, sans attendre la confirmation virologique pour les cas probables et avant réception du résultat de la PCR pour les contacts avec des comorbidités. Attendre le résultat du RT-PCR pour démarrer le traitement, ne fait que :

- Augmenter le risque de complications ;
- Augmenter la probabilité du décès ;
- Prolonger la durée de la maladie et faciliter la de propagation du virus [265].

➤ Durée d'isolement : La durée d'isolement des cas, qu'ils soient symptomatiques ou non, est fixé par le Ministère de santé à 07 jours [265].

➤ Modes de prise en charge : Le milieu de la prise en charge était déterminé essentiellement selon la sévérité de l'infection [265] :

▪ En ambulatoire à domicile :

- Pour les cas asymptomatiques ou symptomatiques bénins, avec ou sans facteur de risque ;
- En cas de prise en charge à domicile le suivi et la surveillance régulière de l'état de santé doit être assurée par le centre de santé de desserte, afin de détecter précocement tout signe d'aggravation ou effet indésirable du traitement.

▪ En milieu hospitalier :

- Pour les patients présentant une forme modérée avec un ou plusieurs facteurs de risque ;
- Et pour les formes sévères ou critiques.

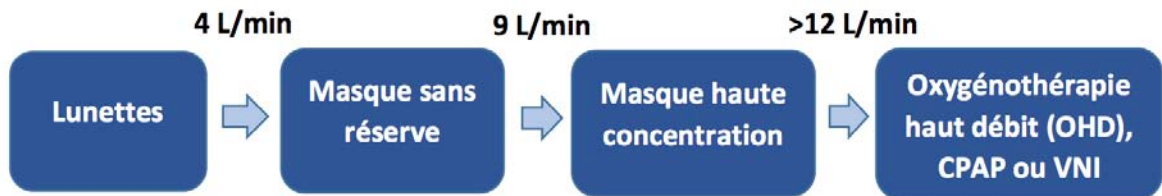
- Traitement de base : un traitement de base est proposé par le Ministère qui comporte [265] :
 - Azithromycine 500 mg 1 comprimé le 1er jour puis ½ cp par jour pendant 6 jours ;
 - + Zinc 45 mg 1 comprimé par jour pendant 7 jours.
 - Un nouveau traitement antiviral a été ajouté dans le protocole national, c'est le Molnupiravir qui peut être proposé à la place de l'Azithromycine et le Zinc chez les patients présentant des facteurs de risque (l'âge avancé, maladies chroniques, déficit immunitaire) et en absence de contre-indications. La posologie recommandée est 4 comprimés du Molnupiravir 200 mg le matin et 4 comprimés le soir (800 mg x 2) pendant 5 jours. Ce traitement doit être administré dans les premiers jours de l'infection (symptômes depuis moins de 5 jours).
 - Le traitement adjuvant comporte :
 - Vitamine C 1000 mg 1 comprimé 2 fois par jour pendant 7 jours ;
 - Vitamine D 100.000 UI en une dose de charge.
- Thromboprophylaxie : une prophylaxie anticoagulante est préconisée chez les patients alités, ayant un IMC supérieur à 30, un cancer actif ou un antécédent de maladie thromboembolique veineuse par une héparine de bas poids moléculaire HBPM ou par HNF [265].

Risque	Thromboprophylaxie	Surveillance biologique
Risque modéré IMC < 30 kg/m²	ClCr > 30 ml/min Lovenox® 4000 UI/j SC ClCr 15-30 ml/min Lovenox® 2000 UI/j SC ClCr < 15 ml/min Calciparine® 5000 UI x 2/j SC	HBPM : Pas de surveillance HNF : Plaq tous les 2 jours et surveillance aXa si prescription prolongé
Risque élevé <ul style="list-style-type: none"> • IMC > 30 kg/m² • Ou autre FDR de MTEV • Cancer actif • D dimères > 3000 • Fibrinogène > 6-8g/L • ATCD MTEV 	ClCr > 30 ml/min : Poids < 120 Kg Lovenox® 4000 UI X 2/j SC Poids > 120 Kg Lovenox® 6000 UI X2/j SC ClCr < 30 ml/min : Calciparine® 200 UI/Kg/j en 2 à 3 injections SC	Recherche de surdosage : aXa HBPM 4h après 3 ^{ème} injection < 1,2 UI/ml Recherche de surdosage : aXa HNF 4h après 3 ^{ème} injection 0,3-0,5 UI/ml Puis aXa HNF et Plq tous les 2j

Figure 73: Conditions et doses d'administration des anticoagulants selon le Ministère national de la Santé

- Antibiothérapie : le recours à l'antibiothérapie (en plus de l'azithromycine) est seulement indiqué en cas de forte suspicion de surinfections bronchiques bactériennes (crachats purulents ; Procalcitonine > 2 ou > 1 avec polynucléose neutrophile), et comporte [265] :
- En cas de pneumonie non grave : Amoxicilline + Ac Clavulanique 1g x3/j PO ;
 - En cas de 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 ;
 - En cas allergie aux Bêtalactamines une antibiothérapie à base de fluoroquinolone antipneumococcique est proposée ;
 - La durée de traitement est de 7 à 10 jours.

- Oxygénothérapie : l'oxygénothérapie est indiquée devant une SPO2 inférieure à 94 % ou en dessous de 90% si BPCO, plusieurs modalités par paliers sont possibles selon la réponse du malade [265] :



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 patients ayant une bronchopneumopathies connues (BPCO).
- Corticothérapie : la corticothérapie trouve son indication essentiellement à la phase inflammatoire de la maladie en cas de [265] :
- Syndrome inflammatoire biologique marqué (CRP > 70 mg/l).
 - Avec une aggravation respiratoire (oxygénodépendance ≥ 3 l/min ; oxygéno-requérance définie par une SpO2 ≤ 94 % en air ambiant 90 % chez l'insuffisant respiratoire).
 - Et après exclusion des autres diagnostics d'aggravation (embolie pulmonaire, surinfection bactérienne, décompensation cardiaque ...).
 - La corticothérapie est indiquée pour une posologie de 6 mg/j à dose fixe en VO ou IV de Dexaméthasone, ou de 40 mg x 2/j de Méthylprédnisolone ou 40 mg/j VO de Prédnisone pour une durée de 5 à 10 jours.
- Guérison : la guérison est déclarée à l'issue de la période du traitement de 07 jours, en l'absence de complications [265].

PROTOCOLE NATIONAL THERAPEUTIQUE Covid-19 (y compris pour la femme enceinte et allaitante)
Version Janvier 2022

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

* Maladie Thrombo-Embolique Veineuse ** Héparine à Bas Poids Moléculaire Le traitement se fait au cas par cas selon le terrain et le degré de gravité clinique.

Figure 74 : Protocole national thérapeutique au Maroc contre la COVID-19 version Janvier 2022

3.6. Prévention de l'infection au SARS-CoV :

Vu l'absence de traitement curatif, le traitement de la maladie COVID-19 reste jusqu'à présent essentiellement préventif et symptomatique, pour cela, l'OMS recommande des « gestes barrières » de prévention, ayant comme but la limitation de la propagation du virus.

La prévention contre l'infection au SARS-CoV-2 repose sur des mesures individuelles et collectives.

a. Mesures de prévention individuelles :

- Lavage des mains :

Consiste en un lavage simple des mains avec de l'eau et un savon neutre ou par une solution antiseptique contenant au moins 60 % de l'alcool, pendant une trentaine de secondes, en frottant les deux paumes puis le dos des mains, les espaces entre les doigts puis sous les

ongles pour bien éliminer tous les germes. Se rincer à l'eau et sécher par un essuie-main à usage unique [266, 267, 267].

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

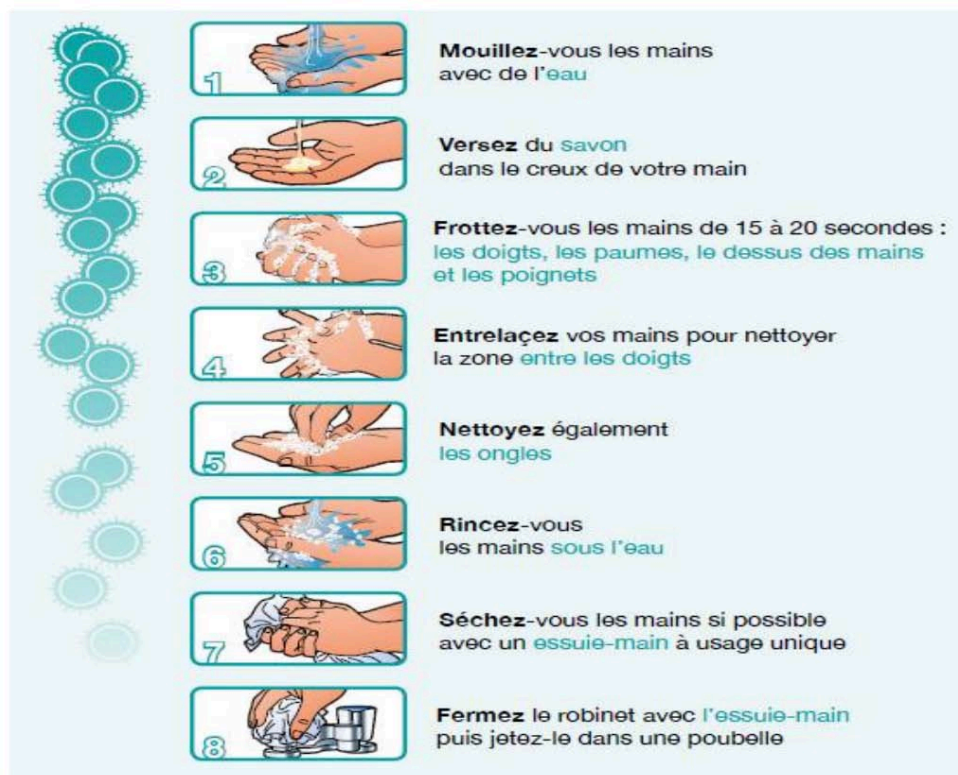


Figure 75 : Étapes du lavage des mains

- Le port du masque individuel :

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

On distingue 3 types de masques : Le masque médical, le masque de protection respiratoire, le masque grand public [266, 267, 268] :

✓ Le masque médical :

Autrement appelé masque chirurgical, représente un outil de protection médicale à usage unique qui permet d'éviter la projection de sécrétions des voies aériennes supérieures ou de salive pouvant contenir des agents infectieux transmissibles par voie aérienne ou par les gouttelettes, lors de l'expiration du porteur [267, 268].

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

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



Figure 76 : Masque de protection médical

- ✓ Le masque de protection respiratoire : Il permet de protéger le porteur contre l'inhalation des gouttelettes et des particules en suspension dans l'air. Il existe 3 types de masque de protection respiratoire classés par ordre croissant en fonction de leur efficacité qui dépend en partie de l'efficacité du filtre et de la fuite au visage [267, 268] :
- FFP1 : filtre au moins 80% des aérosols de taille moyenne 0,6 μm ;
 - FFP2 : filtre au moins 94% des aérosols de taille moyenne 0.6 μm ;
 - FFP3 : filtre au moins 99% des aérosols de taille moyenne 0.6 μm .



Figure 77 : Masque de protection FFP

A : Masque FFP1 ; B : Masque FFP2 ; C : Masque FFP3.

- ✓ Le masque grand public : C'est un masque non médical composé de matériaux de différentes origines comme le tissu et il n'est pas soumis à des tests d'efficacité. Son efficacité est moindre que celle des masques chirurgicaux et des masques FFP [267, 268].

- Autres mesures :

- Hygiène respiratoire (par exemple, en se couvrant le nez et la bouche de lors de la toux ou de l'éternuement, se moucher dans un mouchoir à usage unique, le jeter et se relaver les mains) [269].
- Éviter de se toucher le visage (en particulier les yeux, le nez et la bouche). L'Académie américaine d'ophtalmologie suggère de ne pas porter de lentilles de contact, car elles incitent les gens à se toucher les yeux plus fréquemment [269].
- Assurez une ventilation adéquate des espaces intérieurs. Cela implique d'ouvrir les fenêtres et les portes, de placer des ventilateurs devant les fenêtres pour évacuer l'air vers l'extérieur, de faire fonctionner les ventilateurs de chauffage/climatisation en continu et d'utiliser des systèmes de filtration HEPA portables [270].
- Nettoyer et désinfecter les objets et les surfaces qui sont fréquemment touchés. Les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) ont publié des conseils sur la désinfection à domicile [270].



Figure 78 : Mesures et hygiènes de protection

b. Mesures de prévention collectives :

▪ Éducation et information du citoyen :

L'éducation du citoyen joue un rôle important dans la lutte contre la COVID-19. Elle se fait essentiellement par les différents moyens de communication à savoir : les chaînes télévision ou radio, les réseaux sociaux, les panneaux de sensibilisation, les dépliants qui doivent être distribués dans différents endroits.

Il est important d'impliquer chaque citoyen dans le respect des mesures barrières. [268].

▪ La distanciation physique :

Représente un moyen efficace pour la réduction de la propagation de la maladie durant la pandémie, elle fait intervenir la conscience et le civisme du citoyen dans le respect des mesures barrières. Elle consiste en l'éviction des endroits peuplés, des rassemblements, des contacts avec les sujets vulnérables (sujets âgés etc) [267, 271].

Il est recommandé de pratiquer le maximum possible une distanciation physique de 1 à 2 mètres entre les individus [269].

Cette distanciation peut être appliquée dans différents lieux, notamment les lieux de travail, les écoles, les transports communs et les magasins. Des études ont montré l'efficacité des mesures de distanciation sociale dans la réduction du risque de l'infection par le virus [272,273].



Figure 79 : Illustration montrant la distanciation physique

- Instauration d'un état d'urgence sanitaire national :

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

La fermeture des commerces non fondamentaux ainsi que des restaurants et cafés. Ces mesures sont prises dans des conditions exceptionnelles par le conseil ministériel dans le but de limiter au maximum toute propagation du virus.

- Formation du personnel médical et paramédical :

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

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

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

- Dépistage collectif dans les milieux à haut risque :

- ✓ Dépistage en série dans les établissements collectifs :

Le dépistage de l'infection par le SRAS-CoV-2 à l'aide des tests en série est recommandé dans les établissements de soins afin d'identifier rapidement les cas et d'isoler les personnes infectées, de mettre les contacts en quarantaine et de prévenir les épidémies [274,275]. Des stratégies similaires ont été employées dans d'autres environnements collectifs, comme les cités universitaires [276].

Les tests RT-PCR et les tests antigéniques ont tous deux étaient utilisés pour le dépistage en série. Bien que les tests antigéniques soient généralement moins sensibles que les tests RT-PCR, des études de modélisation ont suggéré que si la fréquence des tests est suffisamment élevée, des tests de moindre sensibilité peuvent être utilisés avec de grands apports pour réduire les taux d'infection [277,278].

- ✓ Dépistage avant les événements collectifs :

Le dépistage rapide avant les événements à l'aide des tests antigéniques, et de limiter la participation que pour personnes ayant un test négatif a été proposé comme stratégie pour réduire le risque d'épidémies.

Cette stratégie a été évaluée lors d'un essai randomisé en Espagne, au cours duquel environ 1000 adultes ont été recrutés, dont 523 ont été invités pour participer à un événement musical (groupe expérimental) et 465 ont continué leur vie de façon habituelle sans assister à l'événement (groupe témoin). Dans les 8 jours suivants l'événement, deux (<1 %) personnes du

groupe témoin avaient un résultat PCR positif, alors qu'aucun résultat positif RT-PCR n'a été trouvé dans le groupe expérimental d'intervention [279].

- Vaccination :

La vaccination constitue sans doute le plus grand progrès médical dans l'histoire la prévention de la transmission et des complications des maladies infectieuses [280].

Dans les conditions normales, le développement d'un vaccin requiert plusieurs années avant sa commercialisation dans le marché, hors dans le cas du SARS-CoV-2, les vaccins ont pu être déployés à travers le monde durant la première année de la pandémie pour la prévention de l'infection virale et ses complications. Il s'agit du vaccin dont le développement est le plus rapide dans l'histoire de l'humanité [281].

Plusieurs techniques et plateformes de vaccins ont été exploitées pour le développement d'un vaccin efficace contre le SARS-CoV-2.

Le Maroc a été l'un des premiers pays convaincus de la puissance de la vaccination pour faire face à la propagation de la COVID-19. Il a dès lors établi une stratégie d'acquisition et de développement des vaccins et la mise au centre des intérêts de la santé publique pour atteindre une immunité collective qui permettra une protection collective de l'ensemble de la population.

La vaccination anti COVID-19 et la stratégie nationale de vaccination seront traités dans le chapitre suivant (II. La vaccination contre la COVID-19).

II. La vaccination contre la COVID-19 :

1. La vaccination et les vaccins contre la COVID-19 :

1.1. Histoire de la vaccination :

Les origines exactes de la vaccination restent inconnues mais nous savons que la vaccination a connu ses premiers balbutiements au VIIe siècle avec les bouddhistes indiens qui buvaient du venin de serpent pour s'immuniser contre cette toxine. La variolisation (ancêtre de la vaccination) quant à elle, remonte au Xe siècle en Chine [282].

Les premières traces des méthodes de variolisation datent du XVIIIe siècle en Chine. Précédemment, au XVIe siècle, des injections sous cutanées du pus séché provenant de pustules de variole furent régulièrement pratiqués. En Europe, c'est Lady Mary Wortley Montagu qui a introduit cette technique en Grande Bretagne, elle fit la découverte lors d'un voyage à Constantinople qui a coïncidé avec le décès de son frère après avoir contracté la variole [283].

Aux États-Unis, ce procédé a été repris par Cotton Mayer qui a utilisé la variolisation sur son fils. En 1758 le médecin écossais Francis Home a publié les résultats de sa vaccination humaine contre la rougeole. Puis, En 1774, Benjamin Jesty, un éleveur du "British Castle" a réalisé que les laitiers semblent être immunisés contre la variole après avoir contracté la vaccine (variole de la vache).

Puis, en 1798, la vaccination a remplacé la variolisation grâce au travail du chercheur et scientifique Edward Jenner. Enfin, en 1885, Louis Pasteur a développé les méthodes et principes modernes de la vaccination avec le vaccin contre la rage. Le vaccin contre la tuberculose a vu le jour en 1921 grâce à Albert Calmette et Camille Guérin de l'Institut Pasteur. En France les vaccins antidiphthériques (1938), antitétaniques (1940) et antipoliomyélitique (1964) sont devenus obligatoires. Les vaccins ont permis ensuite d'éradiquer plusieurs maladies infectieuses et limitent les risques d'infection dès le plus jeune âge [284].

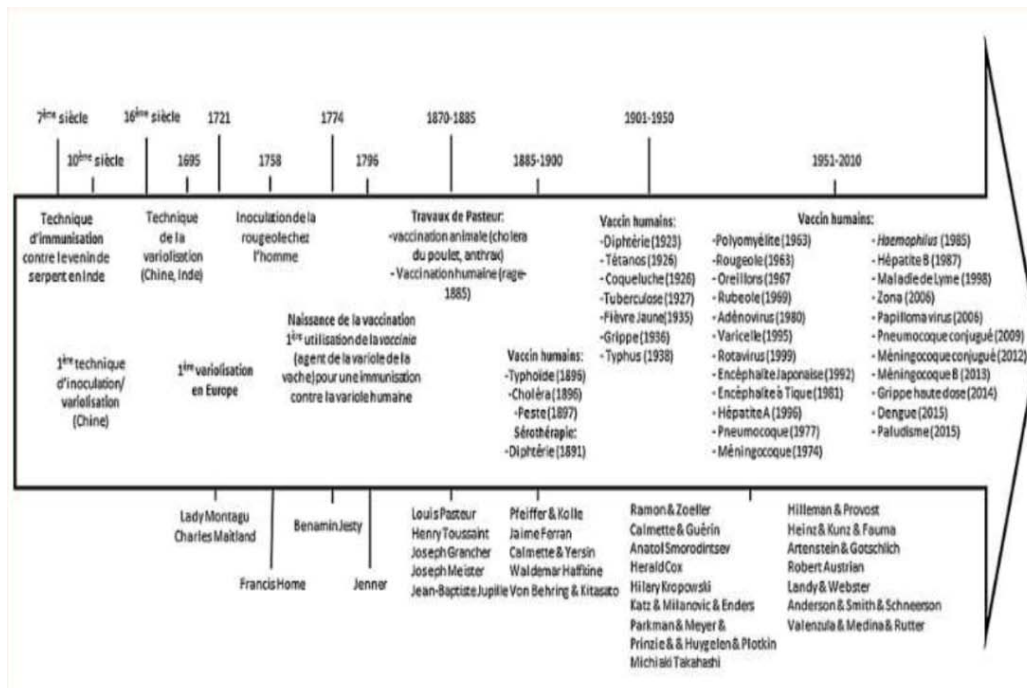


Figure 80 : Chronologie et histoire de découverte des grands vaccins

1.2. Les différents types de vaccins :

Vaccin à virus inactivé : ce type de vaccin contient le virus entier qui a été inactivé par des produits chimiques, radiations ou la chaleur, il s'agit d'une technique classique dont le meilleur exemple est le vaccin contre la grippe. Ce type de vaccins requière le plus souvent des doses de rappels [285].

Vaccin à vecteur viral : il s'agit de vaccins dont le principe consiste à délivrer par l'intermédiaire d'un vecteur viral, un composant de l'agent infectieux cible pour déclencher une réponse immunitaire chez la personne vaccinée [286].

Vaccin à ADN / ARNm : ceux sont des vaccins qui utilisent l'information génétique du virus (ADN ou ARNm) pour stimuler une réponse immunitaire chez la personne vaccinée. Il s'agit de nouvelles techniques dans le développement des vaccins qui n'ont jamais été autorisées avant la COVID-19. L'avantage principal est la rapidité du développement de la réaction avec la possibilité d'adaptation des vaccins à des variants potentiels du virus [287].

Vaccin à sous-unités : ceux sont des vaccins qui se basent sur l'utilisation d'un ou de plusieurs antigènes purifiés au lieu de micro-organismes entiers, qui peuvent déclencher une réponse immunitaire. Les vaccins sous-unitaires offrent un haut niveau de sécurité [288].

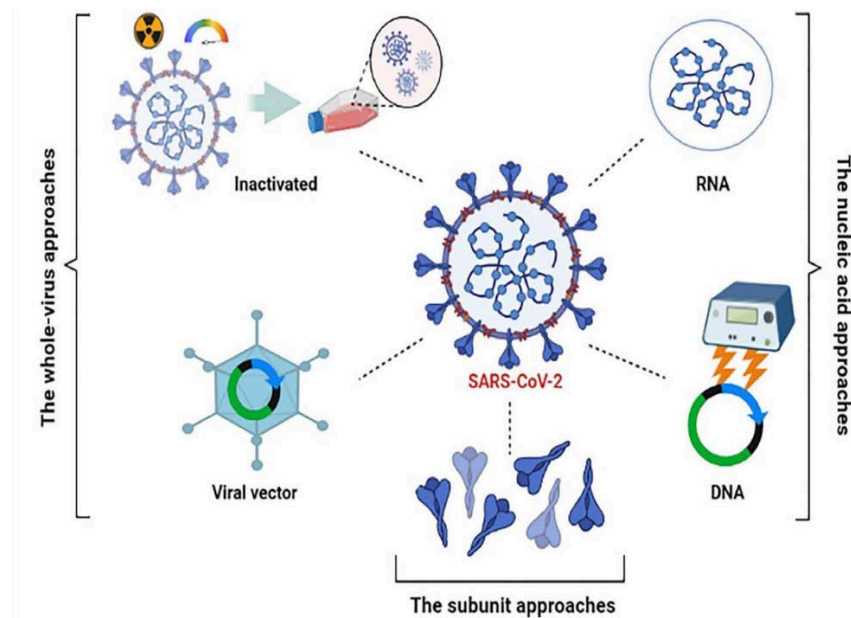


Figure 81 : Principaux techniques utilisées pour le développement du vaccin contre le SARS-CoV-2

1.3. Étapes de développement du vaccin :

Comme pour tous les produits pharmaceutiques, le développement d'un vaccin passe par une évaluation préclinique et quatre étapes cliniques distinctes [289] :

– Essais de phase I : Ils sont conçus pour tester l'innocuité du vaccin, bien que l'immunogénicité soit également mesurée ; des études de détermination de la dose sont également souvent incluses.

– Essais de phase II : Ils élargissent le profil d'innocuité et l'évaluation de la réponse immunitaire chez un plus grand nombre de participants.

– Essais de phase III : Ils sont conçus pour déterminer l'efficacité dans la prévention d'un critère d'évaluation prédéfini, généralement une maladie confirmée en laboratoire. L'efficacité du vaccin en pourcentage est la réduction de l'incidence de la maladie

chez ceux qui ont reçu le vaccin par rapport à ceux qui ont reçu le produit témoin et est calculée avec la formule suivante : $[(\text{taux d'attaque chez les non-vaccinés} - \text{taux d'attaque chez les vaccinés}) / \text{taux d'attaque chez les non-vaccinés}] \times 100$.

- Essais de phase IV : (surveillance post-commercialisation) Etudes en cours après l'approbation et l'homologation du vaccin, afin de surveiller les effets indésirables et d'étudier les effets à long terme du vaccin dans la population.

En règle générale, ces étapes se déroulent de manière séquentielle, et chacune d'entre elles prend plusieurs années pour être achevée. Le développement du vaccin COVID-19 s'est accéléré à un rythme sans précédent, chaque étape s'est déroulée sur quelques mois. De plus, dans le cadre de l'initiative du vaccin COVID-19, les études de phase I et II et de phase II et III ont souvent été combinées, avec une transition transparente d'une phase à l'autre. Néanmoins, les critères de sécurité restent stricts, sous contrôle des comités de surveillance et de sécurité des données DSMC.

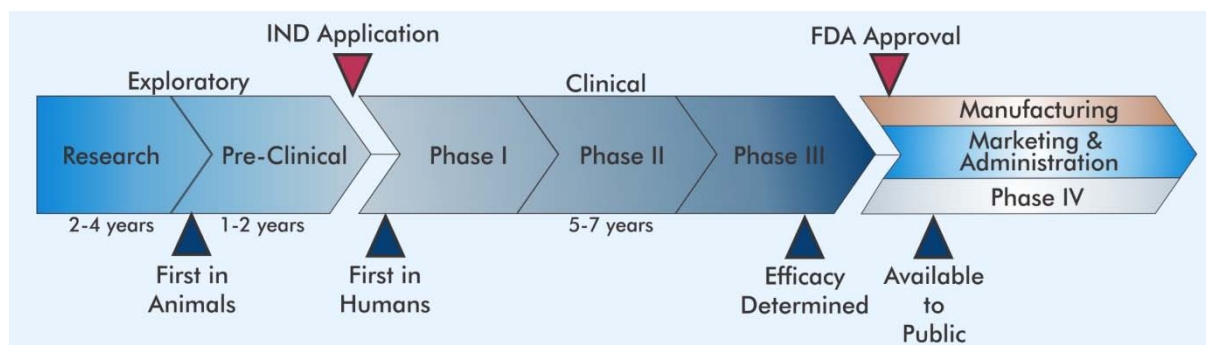


Figure 82 : Phases et étapes de développement des vaccins

1.4. Principes de la vaccination contre la COVID-19 :

La vaccination consiste à introduire, chez un individu sain, un produit biologique fabriqué à partir de virus ou bactéries (agent pathogène rendu inoffensif par atténuation ou inactivation). Le vaccin obtenu n'a pas la capacité d'entraîner la maladie mais conserve celle d'induire une réponse immunitaire par stimulation du système immunitaire. La vaccination s'appuie donc sur la propriété de mémoire du système immunitaire adaptatif « mémoire immunitaire » qui conduira

à la formation de cellules immunitaires mémoires qui servent à la production d'anticorps capables de neutraliser l'infection en cas de contact ultérieur avec le virus.

En termes de vaccin contre COVID-19, la cible antigénique était la sous-unité S1 de la protéine Spike, contrairement aux vaccins développés pour le SARS-CoV et le MERS-CoV [290, 291], vu que son expression membranaire permet de faciliter sa reconnaissance par le système immunitaire. De plus, cibler ce site, empêcherait l'entrée du virus dans les cellules hôtes [292]. Une fois la cible antigénique définie, de multiples combinaisons vaccinales ont pu être utilisées : vaccination à partir d'ARN et/ou d'ADN, de protéine recombinante, ou de vecteur viral [293].

Certains travaux rapportent la possibilité de l'induction d'une immunité croisée, dirigée par des vaccins contre la sous-unité de liaison de la protéine Spike du SARS-CoV-1 et pouvant cibler le SARS-CoV-2 [294]. Ces vaccins n'ont malheureusement pas été développés au-delà de la phase 1.

1.5. Plateformes vaccinales :

Les vaccins COVID-19 sont développés à l'aide de différentes plateformes. Certaines d'entre elles sont des approches traditionnelles, comme les virus inactivés ou les virus vivants atténués, qui ont été utilisés pour les vaccins contre la grippe et la rougeole, respectivement. D'autres approches font appel à des plateformes plus récentes, comme les protéines recombinantes (utilisées pour les vaccins contre le papillomavirus humain) et les vecteurs (employés pour les vaccins contre le virus Ebola). Certaines plateformes, comme les vaccins à ARN et à ADN, n'avaient jamais été utilisées avant dans un vaccin homologué.

a. Vaccins à ARN :

Les vaccins à ARN ont été les premiers vaccins contre le SRAS-CoV-2 à être produits et représentent une approche vaccinale entièrement nouvelle.

Les vaccins Moderna et Pfizer/BioNTech sont les premières formulations à avoir obtenu l'EUA de la FDA et l'approbation conditionnelle de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

➤ Vaccin ARNm BNT162b2 (BioNTech–Pfizer) :

Le vaccin BioNTech–Pfizer est un vaccin développé par le laboratoire BioNTech allemand en partenariat avec le géant américain Pfizer. Il s'agit d'un vaccin à ARN messager (ARNm) nucléosidique encapsulé dans des nanoparticules lipidiques codant pour la totalité de la protéine S [295].

Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 12ans et plus pour prévenir la COVID-19 [296].

Il est administré en deux doses à 12 jours d'intervalle par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde, chaque dose doit contenir 0,3 ml de vaccin.

Ce vaccin ne contient aucun adjuvant ou conservateur, il doit être conservé dans des fioles dans un congélateur à ultra-basse température (entre -80 °C et -60 °C) et à l'abri de la lumière jusqu'à utilisation [297].

Selon les résultats des études cliniques menées par BioNTech et Pfizer aux Etats-Unis la protection contre la COVID-19 est apparue dans la deuxième semaine après la première dose, alors qu'après la dose vaccination le taux de protection a augmenté jusqu'à 95% [298].

➤ Vaccin RNAm-1273 (NIAID – Moderna) :

Ce vaccin développé par le laboratoire de l'industrie pharmaceutique Moderna therapeutics à Cambridge. C'est un vaccin à ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques qui code pour la protéine S stabilisé par préfusion [299].

Il est administré en par voie intramusculaire, selon un schéma de deux doses de 0.5 ml chacune à un intervalle de 28 jours.

Sa conservation doit se faire à une température de 2° à 8°C pour une durée maximale de 30 jours, et à température ambiante pour une journée [299].

Une étude menée par Moderna a montré que la réponse anticorps spécifique a été détectée de manière dose-dépendante et a atteint un état d'équilibre au jour 15 après la première injection [300].

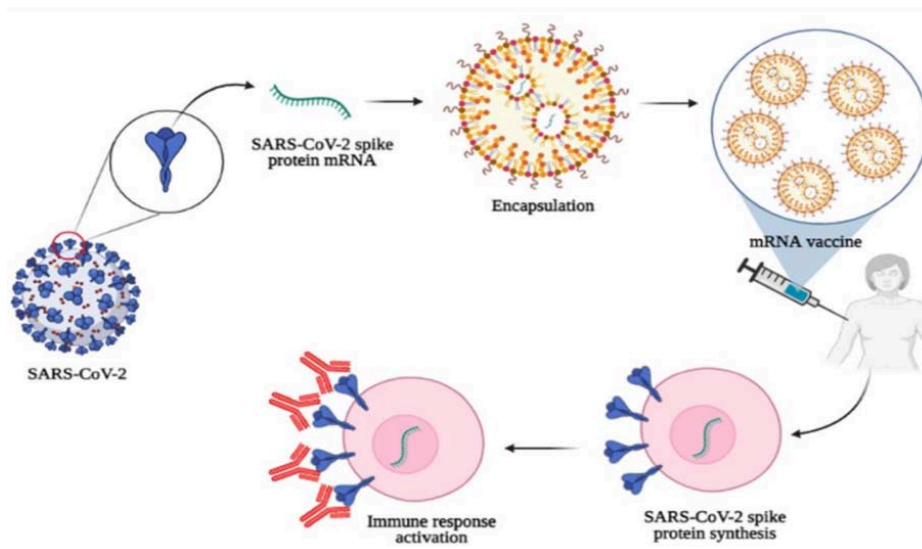


Figure 83 : Vue schématique de la conception et du développement des vaccins à ARNm contre SARS-CoV-2

b. Vaccins inactivés :

Les vaccins inactivés sont produits en cultivant le SRAS-CoV-2 dans une culture cellulaire, puis en inactivant chimiquement le virus. Le virus inactivé est souvent associé à de l'aluminium ou à un autre adjuvant dans le vaccin pour stimuler une réponse immunitaire.

Plusieurs vaccins à base de virus inactivé ont été conçus pour la prévention du SRAS-CoV-2, notamment celui de Bharat Biotech (Covaxin®) en Inde et ceux de Sinovac et Sinopharm en Chine.

➤ Vaccin BBIBP-CorV (Sinopharm – China National Pharmaceutical Groupe) :

Vaccin fabriqué par l'Institut des produits biologiques de Pékin, c'est un vaccin inactivé contre la maladie, qui stimule le système immunitaire humain sans aucun risque de provoquer l'infection [119].

Il est administré en 2 doses (0,5 ml par dose) à un intervalle recommandé de 3 à 4 semaines par voie intramusculaire : le muscle deltoïde préféablement.

Sa conservation doit se faire au réfrigérateur dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et à une température comprise entre +2 et +8 °C.

Les essais cliniques du vaccin COVID-19 de Sinopharm ont été réalisés en Chine, ils ont montré que le vaccin SARS-CoV-2 inactivé BBIBP-CorV était sûr, tolérable et immunogène chez des personnes en bonne santé. La vaccination à deux doses (aux jours 0 et 28), toutes doses confondues (2 µg, 4 µg et 8 µg), dans deux groupes d'âge (18 -59 ans et ≥60 ans) ont provoqué la formation des anticorps neutralisants chez 100 % des personnes vaccinées [120].

➤ Vaccin Coronavac (Sinovac) :

Le vaccin de Sinovac est fabriqué par l'entreprise basée à Beijing : Sinovac Life Sciences Co. Ltd., affiliée à Sinovac Biotech, c'est un vaccin inerte à virus entier inactivé [301].

Son administration se fait en deux doses de 0.5ml chacune à un intervalle de deux à quatre semaines par voie intramusculaire dans le deltoïde.

Les flacons contenant le vaccin doivent être conservés à une température comprise entre +2 et +8 °C et à l'abri de la lumière [302].

Les résultats des essais cliniques ont montré une séroconversion à des anticorps neutralisants chez 92-98 % des participants 14 jours suivant la deuxième dose de vaccin, une grande efficacité pour prévenir l'hospitalisation, et une efficacité de 83,7 % pour les formes graves et de 65-84% contre la COVID-19 symptomatique [303].

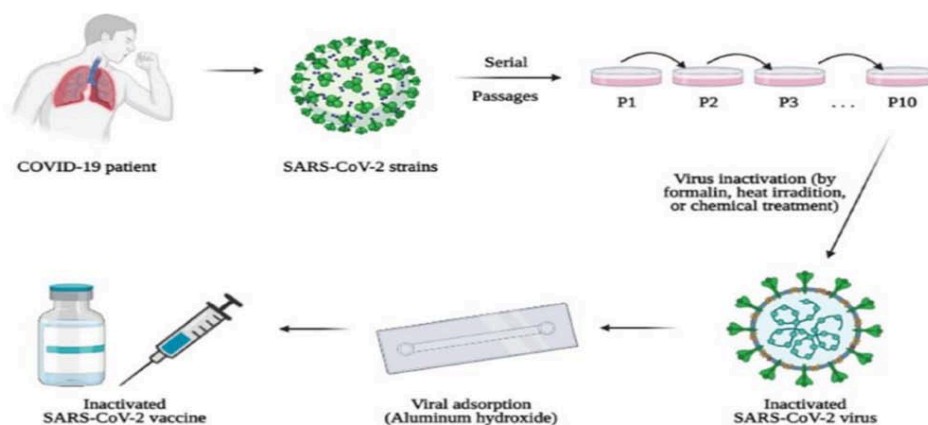


Figure 84 : Vue schématique de la conception et du développement des vaccins inactivés contre SARS-CoV-2

c. Vaccins à vecteur viral (adénovirus) :

Les vaccins à vecteur adénovirus sont considérés comme des plateformes vaccinales prometteuses de haute technologie. Ces dernières années, les adénovirus ont été utilisés comme supports appropriés dans le domaine des nanotechnologies pour l'administration de gènes. Afin d'arrêter la réplication virale, les gènes viraux E1 et E3 doivent être omis et remplacés par les antigènes souhaités, notamment les protéines S du SRAS-CoV-2, dans le but de concevoir et de développer un vaccin.

L'avantage le plus important de l'utilisation des adénovirus comme vecteurs pour l'administration et le développement de vaccins est leur incapacité à s'intégrer dans le génome humain, ce qui garantit la sécurité après administration.

➤ Vaccin AZD1222 (Oxford University-AstraZeneca) :

Le vaccin AstraZeneca est produit conjointement par AstraZeneca, un groupe pharmaceutique Suedo-Britannique et l'université d'Oxford. C'est un vaccin recombinant basé sur un vecteur viral non répliatif, il s'agit d'un adénovirus simien prélevé sur le chimpanzé (ChAdOx1) [304].

Son administration se fait en deux doses de 0.5mL chacune à un intervalle de quatre à douze semaines par voie intramusculaire dans le deltoïde de préférence.

Les flacons doivent être conservés à une température comprise entre +2 et +8 °C et à l'abri de la lumière.

Selon les résultats des essais cliniques réalisés au Royaume-Uni le ChAdOx1 nCoV-19 était sûr, toléré et immunogène. Une dose unique a provoqué des réponses humorales et cellulaires contre le SRAS-CoV-2, et une vaccination de rappel a augmenté les titres d'anticorps neutralisants [305].

Il est à noter que certains pays européens ont suspendu son utilisation à titre préventif en raison de rapports des troubles rares de la coagulation à type de thrombose veineuse et de CIVD chez des personnes qui ont reçu ce vaccin. Cependant, l'OMS et l'AEM estiment que les avantages du vaccin AstraZeneca l'emportent sur les risques et recommandent donc la poursuite de l'utilisation du vaccin [306].

➤ Vaccin Janssen Ad26.COV2.S (Jonhson & Jonhson) :

C'est un vaccin à vecteur viral non répliquatif, il a été développé par l'entreprise pharmaceutique américaine Jonhson & Jonhson, il consiste en un vecteur adénovirus recombinant incapable de se répliquer de sérotype 26 (Ad26), qui code pour la forme complète et stabilisée de la protéine Spike du SRAS-CoV-2 [307].

Il est administré en une seule injection intramusculaire (dose de 0,5 ml) et destiné aux adultes de 18 ans et plus [308].

Les résultats ont indiqué que le vaccin avait un bon profil de sécurité et immunogénicité après une seule dose, avec une efficacité de 67% contre la forme modérée de la maladie qui apparaît au moins 14 jours après l'administration, une efficacité plus élevée a été enregistrée contre la forme sévère de la COVID-19 qui atteint 77% et 85%, apparus respectivement 14 jours et 28 après l'administration du vaccin [309].

➤ Le vaccin Sputnik (GAMALEYA) :

C'est un vaccin anti COVID-19 à vecteur viral non répliquatif (Adénovirus), développé par le centre national de recherche en épidémiologie et microbiologie russe GAMALEYA conformément aux bonnes pratiques de fabrication. Il est basé sur la combinaison de deux adénovirus : Ad5 et Ad26 qui se recombinent avec la protéine Spike du SRAS-CoV-2 [310].

L'administration du vaccin se fait par voie intramusculaire selon un schéma de deux doses à 21 jours d'intervalle contenant 10^{11} particules virales chacune. Les deux adénovirus sont administrés séparément, Ad26-s lors de la première injection, et Ad5-s lors de la seconde agissant comme un rappel de la première [149].

Le vaccin peut être stocké dans un réfrigérateur conventionnel à température allant de + 2 à + 8 degrés Celsius, évitant le besoin d'investir dans une infrastructure de chaîne de froid supplémentaire [310].

Afin d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de ces deux formulations, Logunov et al. ont donc mené deux études ouvertes qui ont montré que l'immunité requise pour la prophylaxie est établie dans les 18 jours suivant la première dose. Ainsi, Sputnik V a été 91,6% efficace dans la prévention des formes graves de la COVID-19, en revanche aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été enregistré [311].

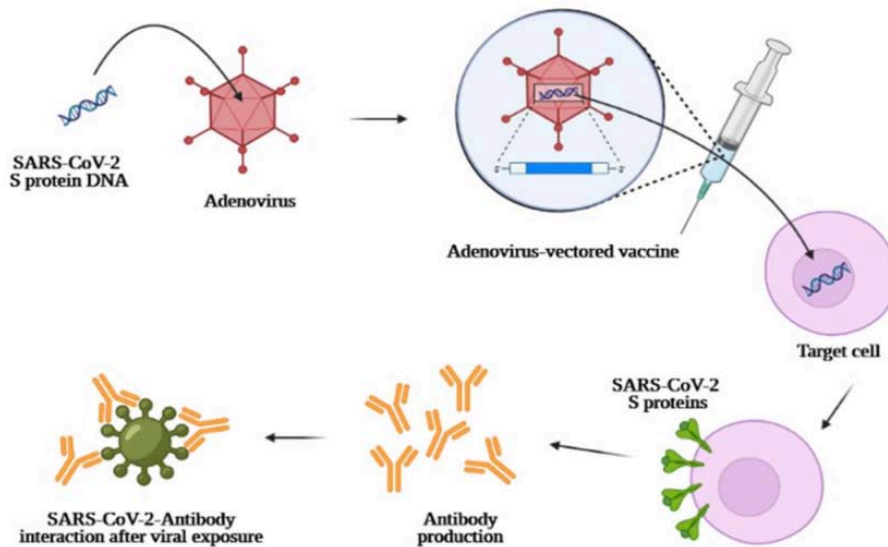


Figure 85 : Vue schématique de la conception et du développement des vaccins à vecteur viral (adénovirus) contre SARS-CoV-2

d. Vaccins recombinants :

Les vaccins protéiques recombinants sont composés de protéines virales qui ont été exprimées dans l'un des différents systèmes, notamment dans des cellules d'insectes et de mammifères, des cellules de levure et des plantes. Ces vaccins sont généralement administrés par voie intramusculaire. Ils ne nécessitent pas la réplication du virus vivant, ce qui facilite la production, bien que les rendements de production dépendent de la capacité à exprimer la protéine Spike, qui est variable.

Les vaccins recombinants COVID-19 sont en cours de développement comprennent des vaccins recombinants à protéine Spike, des vaccins recombinants à RBD et des vaccins à particules pseudo-viral (VLP) [312]. Trois vaccins protéiques contre la COVID-19 dont l'utilisation chez l'homme est actuellement autorisée par l'OMS après obtention de l'autorisation utilisation d'urgence (EUL), à savoir les vaccins NVX-CoV2373® Novavax et Covovax, et le vaccin Convidecia Ad5.CoV2-S [312].

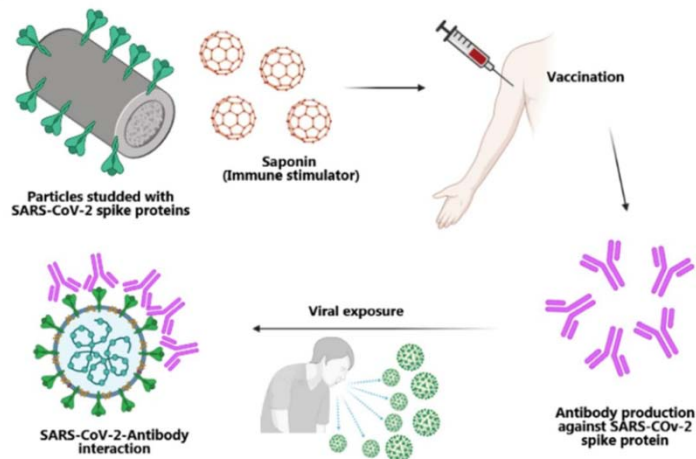


Figure 86 : Vue schématique de la conception et du développement du vaccin Novavax contre SARS-CoV-2

Developer	Vaccine Name	Vaccine Type	SARS-CoV-2 Antigen	Doses and Route	Storage	Efficacy	Status	References
Pfizer/ BioNTech	Comirnaty, tozinameran, BNT162b1 and BNT162b2	mRNA encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	SARS-CoV-2 RBD and S protein full length in prefusion conformation for BNT162b1 and BNT162b2 respectively	Twice (3 weeks apart), I.M.	-70°C to -80°C (6 months)	95%	Emergency use in U.S., E.U. etc., Approved in several countries	(Polack et al., 2020)
Moderna/ NIAID	mRNA-1273	mRNA encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)	Full length S protein with prefusion conformation	Twice (4 weeks apart), I.M.	4°C (30 days), -20°C (6 months)	94.5%	Approved in Switzerland, Emergency use in U.S., U.K., E.U., others	(Voyssey et al., 2021)
Oxford University/ AstraZeneca	AZD1222/ ChAdOx1 nCoV-19 (Covishield in India)	Attenuated adenoviral vector (nonreplicating) from chimpanzee ChAd	full-length codon-optimized S protein	Twice (4 weeks apart), I.M.	2°C-8°C	70%	Emergency use in U.K., E.U., India and other countries	(Voyssey et al., 2021)
Bharat Biotech/ICMR	Covaxin, BBV152 A, B, C	Whole virion inactivated SARS-CoV-2 vaccine + adjuvant	Whole virus	Twice (2 weeks apart), I.M.	2°C-8°C	81%	Emergency use in India	(Bharat Biotech, 2021a)
Gamaleya	Sputnik V, Gam-Covid-Vac	two nonreplicating viral vectors, adenovirus type 5 (Ad5) and adenovirus type 26 (Ad26)	SARS-CoV-2 full-length glycoprotein S	Twice (3 weeks apart), I.M.	-20°C	92%	Early use in Russia, Emergency use in other countries including India	(BBC News, 2020b)
Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm	BBIBP-CoV	Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Whole virus	Twice (3 weeks apart), I.M.	2°C-8°C	79%	Approved in China, U.A.E., Bahrain, Emergency use in Egypt, other countries	(BBC News, 2020a)
Sinovac	CoronaVac, PICoVacc	Inactivated virus	Whole virus	Twice (2 weeks apart), I.M.	2°C-8°C	50%-91%	Approved in China, Emergency use in Brazil, Singapore, Malaysia, and Philippines	(BBC News, 2021)
CanSino/BIB	Convidiia, Ad5-nCoV	Adenovirus based viral vector (Ad5)-Nonreplicating	SARS-CoV-2 full length S protein	Single, I.M.	2°C-8°C	79%	Emergency use in China and Mexico	(BBC News, 2020a)
Johnson & Johnson	Ad26.COV2.S	Adenovirus based viral vector (Ad26)-Nonreplicating	SARS-CoV-2 full length S protein	Single, I.M.	-20°C (2 years), 2°C-8°C (3 months)	76.7%-85.4%	Applied for emergency use authorization in U.S.	(US FDA, 2021)
Novavax	NVX-CoV2373	S Protein adjuvanted with recombinant novavax protein	Trimeric SARS-CoV-2 full length S protein	Twice (3 weeks apart), I.M.	2°C-8°C (-20°C (2 years) Africa Trial)	69.3% (P-3, UK), 90% (South Africa Trial)	Early use in UK and Australia	(Press release, 2021)
Vector Institute	EpiVacCorona	Chemically synthesized peptide antigens of SARS-CoV-2 proteins	Peptide Subunit Vaccine	Twice (3 weeks apart), I.M.	2°C-8°C (2 years)	100%	Early use in Russia	(Bolta News, 2021)
WIBP/ Sinopharm	WBIP-CoV	Inactivated virus propagated in Vero cells	Whole virus	Twice (3 weeks apart), I.M.	2°C-8°C	72.5%	Bahrain, Jordan, Egypt, UAE	(Reuters-Staff, 2021)

Figure 87 : Les principaux vaccins disponibles dans le monde contre le SARS-CoV-2

1.6. Vaccins approuvés par l'OMS :

Le processus d'inscription sur la liste et l'obtention de l'EUL de l'OMS détermine si on peut recommander l'utilisation d'un vaccin, des médicaments ou des produits de diagnostic sur la base de toutes les données disponibles en matière de sécurité et d'efficacité et de son adéquation.

Les vaccins sont évalués pour s'assurer qu'ils répondent à des normes acceptables de qualité, d'innocuité et d'efficacité en utilisant les données des essais cliniques et les processus de fabrication et de contrôle de la qualité. L'évaluation met en balance la menace que représente la situation d'urgence et les avantages qui découleraient de l'utilisation du produit avec les risques potentiels.

À la date du 01 Septembre 2022, les vaccins suivants ont obtenu l'EUL [313] :

- Le Comirnaty de Pfizer/BioNTech, a obtenu l'EUL le 31 décembre 2020.
- Les vaccins SII/COVISHIELD et AstraZeneca/AZD1222, ont obtenu l'EUL le 15 février 2021.
- Le vaccin Janssen/Ad26.COV 2.S développé par Johnson & Johnson, a obtenu l'EUL le 12 mars 2021.
- Le vaccin Moderna COVID-19 (ARNm 1273), a obtenu l'EUL le 30 avril 2021.
- Le vaccin Sinopharm COVID-19, a obtenu l'EUL le 7 mai 2021.
- Le vaccin Sinovac-CoronaVac, a obtenu l'EUL le 1er juin 2021.
- Le vaccin Bharat Biotech BBV152 COVAXIN, a obtenu l'EUL le 3 novembre 2021.
- Le vaccin COVOVAX NVX-CoV2373, a obtenu l'EUL le 17 décembre 2021
- Le vaccin Nuvaxovid NVXCoV237, a obtenu l'EUL le 20 décembre 2021
- Et plus récemment le vaccin CONVIDECIA Ad5.CoV2-S développé par CanSino Biologics Inc, a obtenu l'EUL le 19 mai 2022.

2. Stratégie vaccinale national au Maroc :

Le Maroc a été l'un des premiers pays convaincus de la puissance de la vaccination pour faire face à la propagation de la COVID-19. Il a dès lors établi une stratégie d'acquisition et de développement des vaccins et la mise au centre des intérêts de la santé publique.

Le 28 janvier 2021 le Maroc a lancé sa campagne de vaccination devenant le premier pays africain a commencé une campagne de vaccination de masse contre la COVID-19 suivant une stratégie nationale posée préalablement dans le but d'obtenir une immunité individuelle et collective protective suffisante pour limiter la propagation du SARS-CoV-2 [314].



Figure 88 : Affiche de la campagne nationale de vaccination contre la COVID-19

Le Maroc a consacré d'énormes efforts stratégiques dans le but de faire réussir la campagne de vaccination contre la COVID-19 depuis son initiation. Le Maroc est actuellement l'un des pays leaders dans le monde au terme de nombre de doses administrées, le pays africain ayant le taux le plus élevé de population complètement vaccinée et des taux comparables à ceux des pays européens de voisinage tels que le Royaume-Uni, la Suisse, les Pays-Bas et autres [315]. Cela ne peut que refléter la réussite de la campagne nationale de vaccination contre COVID-19, menée grâce à des moyens, ressources et gestion marocaines.

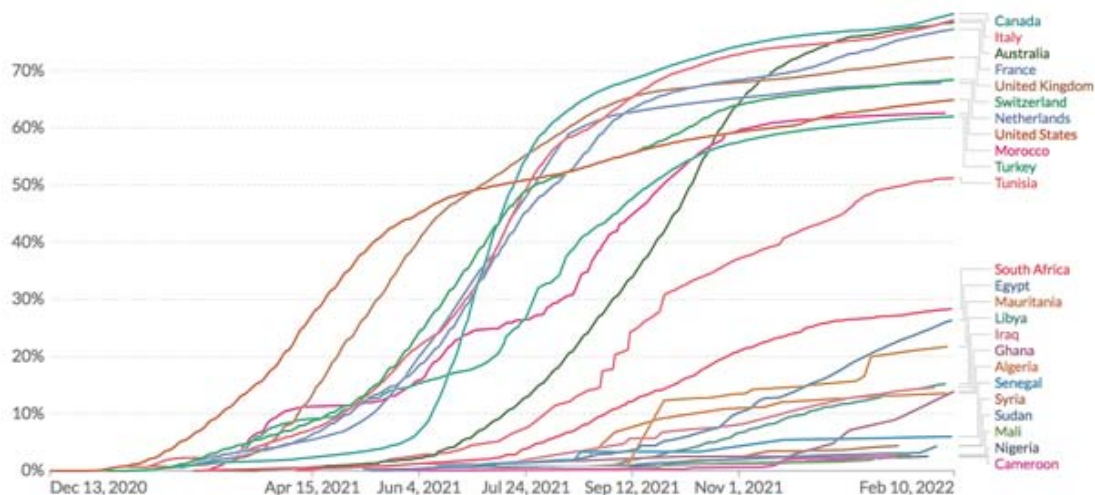


Figure 89 : Pourcentage de la population totalement vaccinée au Maroc en comparaison à plusieurs pays (Our World in Data)

À ce jour le 10 Février 2022 le Maroc a pu délivrer 52 830 660 doses depuis le début de la campagne, réparties comme suivant [22] :

- 24 696 543 1^{ère} dose du vaccin ;
- 23 129 582 2^{ème} dose du vaccin ;
- 5 004 535 3^{ème} dose du vaccin.

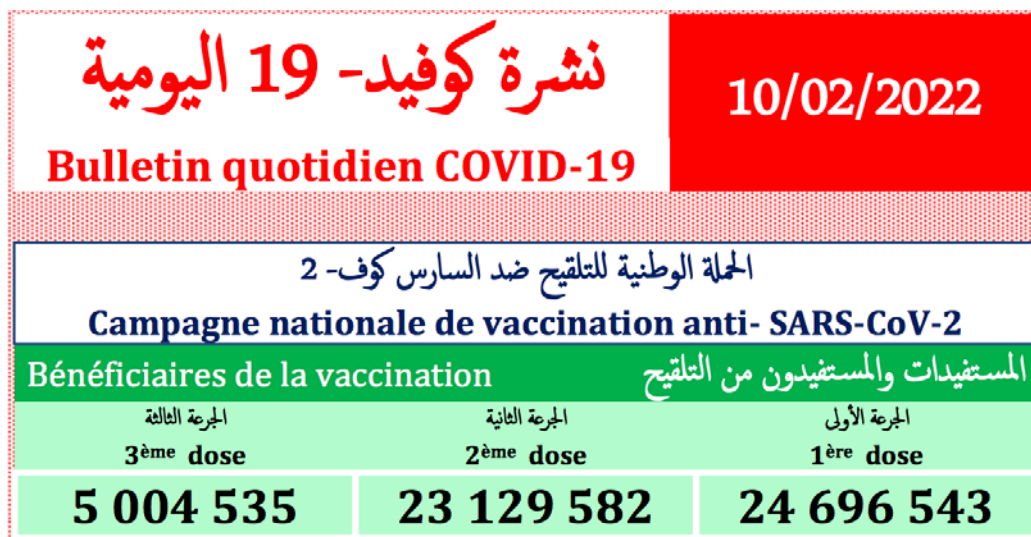


Figure 90 : Bulletin officiel du nombre des bénéficiaires de la vaccination anti-COVID-19 jusqu'au 10 Février 2022

2.1. La campagne nationale de vaccination contre COVID-19 :

Le Maroc a annoncé la campagne nationale de vaccination en Novembre 2020 et a lancé officiellement son début le jeudi 28 janvier 2021. Pour faire réussir cette campagne de vastes moyens et ressources ont été mobilisés sous une gestion et des stratégies bien déterminées.

- L'objectif général de la campagne : Protéger la population et minimiser l'impact sociétal et économique de la COVID-19 en réduisant la morbidité et la mortalité.
- L'objectif opérationnel de la campagne : Assurer un taux de couverture d'au moins 80 % de la population marocaine âgée de plus de 17 ans (estime à 25 millions) par un vaccin sûr et efficace [316].
- La population cible :
 - La campagne de vaccination contre la COVID-19 a ciblé initialement les citoyens âgés de plus de 17 ans, selon un schéma vaccinal en deux injections, cette population cible était estimée à 25 000 000 [316].
 - La priorité sera accordée à certaines populations cibles en particulier les personnels de première ligne (les personnes les plus exposés au virus), en l'occurrence, les professionnels de Santé, les autorités publiques, les forces de sécurité et le personnel de l'éducation nationale, ainsi qu'aux personnes âgées et aux personnes vulnérables au virus, et ce, avant de l'élargir au reste de la population [316].

PÉRIODE	CIBLES	EFFECTIF	TOTAL DE PERSONNES A VACCINER	Moyen actes par jour
1	Travailleurs du secteur de la santé.	127 000	10 234 000	568 556
	Personnes à fonction stratégique : FAR, MI, Protection civile, Finances...	373 000		
	Personnes de 45 ans et plus	9 734 000		
2	Cible de la première période (2ème prise)	10 234 000	17 529 000	973 833
	Personnes âgées de 18 à 44 (1ère prise) première moitié de l'effectif	7 295 000		
3	Personnes âgées de 18 à 44 restants (1ère prise) deuxième moitié de l'effectif	7 295 000	14 590 000	810 556
	Personnes âgées de 18 à 44 (2ème prise)	7 295 000		
4	Personnes âgées de 18 à 44 restant 2ème prise)	7 295 000	7 295 000	405 278
Total des doses à administrer				49 648 000

Figure 91 : Estimation initiale de la population cible selon la stratégie de la vaccination

- Le déroulement de la campagne nationale de vaccination [316] :
 - La stratégie nationale a lancé une campagne initiale qui devait s'étaler sur 12 semaines (3 mois), au rythme de 6 jours sur 7.
 - Cette campagne était répartie en 04 périodes de 21 jours, chaque période était dédiée à un groupe défini en vue de maîtriser le flux.
 - Pour cette campagne initiale le royaume a commandé initialement un total de 66 millions de doses de vaccin pour couvrir 33 millions de bénéficiaires représentant plus de 80% de la population.
 - Un vaste dispositif opérationnel a été mobilisé comprenant 2 880 établissements de soins de santé primaires désignés ainsi qu'un grand nombre de stations de vaccination associées selon deux modes :
 - Le mode fixe : la population se déplace vers la station de vaccination ;
 - Le mode mobile : les équipes de vaccination rattachées à la station se déplacent selon un programme préétabli vers des points mobiles et auprès de la population.
 - De nombreuses structures et formations ont été dédiés comme point de vaccinations : Les hôpitaux, les universités et instituts de formation, les internats et les cités universitaires, les usines et les entreprises à plus de 50 employés, les administrations et communes à plus de 50 employés, les prisons, les maisons de bienfaisance, Les casernes, les points de rassemblement...
 - Un total de 25 631 membres du personnel médical et paramédical ont été mobilisés pour l'opération, principalement à travers 3 047 stations fixes et plus de 10 000 points mobiles dans les 12 régions du royaume, pour faire réussir cette campagne.



Figure 92 : Centre de vaccination, vaccinodrome à grande capacité



Figure 93 : Équipe mobile : Vaccination à domicile



Figure 94 : Equipe mobile : Vaccination des enfants dans les écoles avant la rentrée scolaire

Pour encadrer cette campagne de vaccination complexe et à grande échelle et mettre en œuvre les activités de suivi, le ministère de la santé a mis en place un système numérique à

plusieurs composantes comprenant un registre de vaccination, des installations de gestion des stocks et de la logistique, et un portail de suivi des effets indésirables.

Une plateforme nommée "liqah" ("vaccin" en arabe) a été mise en place en parallèle (www.liqahcorona.ma), qui permet aux médecins d'avoir un contact direct avec les citoyens. Le site web diffuse des informations complètes sur les vaccins et répond à toutes les questions que les citoyens peuvent se poser.

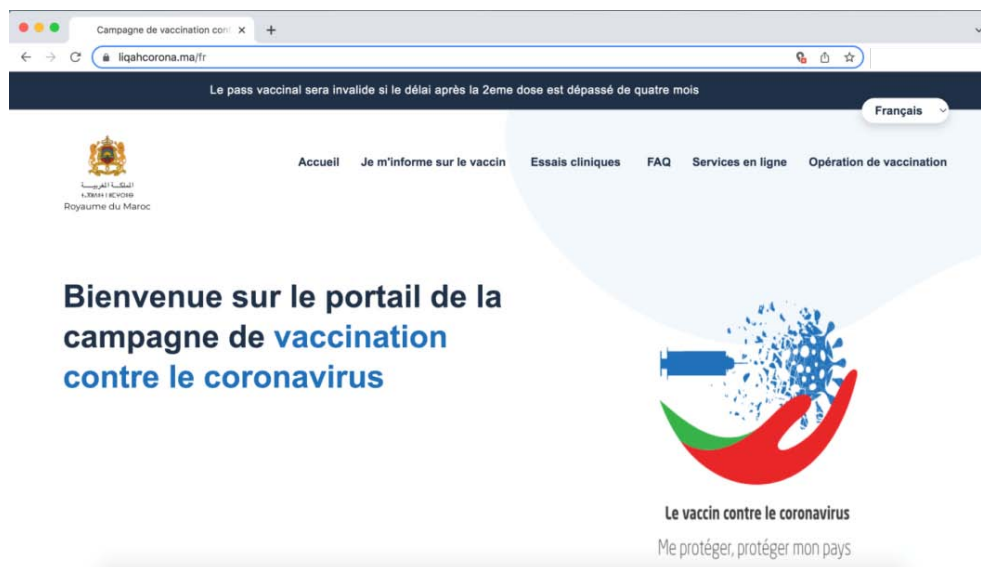


Figure 95 : “LiqaCorona.ma”, le portail officiel de la campagne de vaccination contre le coronavirus

Le gouvernement a exigé, le jeudi 21 octobre 2021, la présentation d'un pass vaccinal, pour accéder à tous les endroits clos, (administrations, salles de sport, restaurants...). Ces endroits étant propices à la propagation de la pandémie, pour cela le Ministère de la Santé a établi un pass sanitaire ou vaccinal sur une application, nommée Jawaz Asseha ("passe sanitaire" en arabe) disponible dans les magasins d'applications Google et Apple ou en version web (sur jawaz-essaha.com). Aussi, ce pass vaccinal facilitera les déplacements entre les régions et permettra le franchissement des frontières ce qui permettra de relancer le tourisme tout en évitant un grand brassage de la population [317].



Figure 96 : Pass vaccinal forme numérique doté d'un code QR authentique

2.2. Les vaccins contre COVID-19 utilisés au Maroc :

Le gouvernement marocain a fait preuve d'anticipation et d'une extrême réactivité, en réagissant dès les premiers mois de la pandémie afin d'obtenir une quantité suffisante de vaccin contre le SRAS-CoV-2.

Pour l'acquisition d'une quantité suffisante du vaccin, le Maroc a suivi initialement deux stratégies [314] :

- La participation aux essais cliniques vaccinaux ;
- Et la signature des contrats d'achat du vaccin.

La participation aux essais cliniques vaccinales : Le Maroc a signé son accord avec le laboratoire chinois Sinopharm pour participer aux essais cliniques de phase 3 du vaccin Sinopharm par 600 volontaires. L'essai a été mené à l'hôpital universitaire Ibn Sina à Rabat,

l'hôpital d'instruction militaire Mohammed V à Rabat et à l'hôpital universitaire Ibn Rochd à Casablanca et s'est déroulé entre aout 2020 et octobre 2021. L'approbation de ce vaccin a permis au Maroc d'obtenir 10 millions doses de ce vaccin avant la fin de l'année 2021, garanties par son accord avec le laboratoire.

La signature des contrats d'achat du vaccin : Les négociations en avril 2020 avec les deux grands laboratoires producteurs du vaccin : le laboratoire chinois Sinopharm et le laboratoire anglo-suédois AstraZeneca, ont permis au Maroc d'être l'un des premiers pays à signer des contrats d'achat du vaccin donc de garantir l'acquisition d'une quantité du vaccin.

Le Maroc a ensuite intégré le programme international COVAX co-dirigée par la CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), en partenariat avec l'Alliance du vaccin (Gavi) et l'OMS, ce programme fournit les mécanismes de collaboration avec les gouvernements et les laboratoires du monde entier pour accélérer le développement et la production de vaccins et assurer un accès équitable aux vaccins COVID-19 pour toutes les populations du monde. Dans le cadre de ce programme le Maroc a reçu environ 7 millions doses du vaccin [318].

En vue de la forte hausse des commandes mondiales chez les deux grands laboratoires fournisseurs chinois et anglais du vaccin, le Maroc a opté pour la diversification de ses sources vaccinales, afin de se prémunir contre toutes les éventualités liées aux risques de pénurie, dans ce cadre le Maroc a autorisé l'utilisation de nouveaux vaccins : le vaccin américain Johnson & Johnson et le vaccin germano-américain Pfizer-BioNTech.

Le choix et de l'introduction nationale de tout vaccin prend en compte de nombreux critères, principalement l'efficacité c'est à dire que le vaccin est capable de fournir une bonne réponse et protection immunitaire et de réduire le risque de développer une forme symptomatique ou grave de la maladie, et l'innocuité qui signifie que le vaccin ne doit pas être dans la mesure d'induire des effets indésirables graves chez les sujets vaccinés.

Tabelau XI : Différents vaccins disponibles au Maroc au cours de la pandémie

	Pfizer	Sinopharm	AstraZeneca	Johnson & Johnson
Type du vaccin	Vaccin à ARN	Vaccin inactivé	Vaccin à vecteur viral	Vaccin à vecteur viral
Date d'obtention de l'EUL	31 Décembre 2020	7 Mai 2021	15 Février 2021	12 Mars 2021
Efficacité selon les essais cliniques	95%	81,3 %	70%	72 %
Nombre de doses requises	Deux doses, à 3 semaines d'intervalle	Deux doses, à 4 semaines d'intervalle	Deux doses, à un mois d'intervalle	Une dose
Conservation	Entre -15°C et -25°C pour 2 semaines -70°C pour 6 mois.	Entre +2 °C et +8 °C pendant 24 mois ou jusqu'à la date de péremption.	Entre +2 °C et +8 °C pour 30 jours, -20°C pour 6 mois.	Entre +2 °C et +8 °C pour 3 mois, -20°C pour 2 ans.

Discussion des résultats

I. Discussion des résultats descriptifs :

1. Données épidémiologiques :

1.1. Sexe :

Dans notre étude, on note une légère prédominance masculine, soit 57,8% des cas inclus dans notre série était des hommes avec un sexe ratio (M/F) de 1.37, ceci peut être expliqué par le contexte militaire et la nature de l'échantillon. Cette tendance est notée dans différentes séries notamment celle de Seo et al au Japon [320] et les 3 séries de Butt et al [319, 321, 323] à Qatar, ce qui concorde avec notre étude.

Tableau XII : Profil du sexe en comparaison avec la littérature

Série	Année	Pays	Variant prédominant	Taille de l'échantillon (n)	Hommes (%)	Sexe ratio (H/F)
Butt et al [319]	2020	Qatar	Alpha	912	60,7	1,54
Seo et al [320]	2021	Japon	Delta	387	50,1	1,01
Butt et al [321]	2021	Qatar	Beta	415	51,7	1,06
			Delta	415	55,9	1,26
Al Bahrani et al [322]	2022	Arabie saoudite	Omicron	400	45,5	0,83
Butt et al [323]	2022	Qatar	Omicron	3926	53,9	1,16
Notre série	2022	Maroc (HMA)	Omicron	512	57,8	1.37

1.2. Age :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic était de 41 ans avec des extrêmes allant de 2 ans à 90 ans, ce qui concorde avec les résultats trouvés dans les autres séries. Ceci pourrait être expliqué par l'âge médian de la population mondiale et locale des pays où menés ces études.

Le tableau suivant compare la moyenne d'âge des différentes séries.

Tableau XIII : Profil de l'âge moyen en comparaison avec la littérature

Série	Année	Age moyen	
Butt et al [319]	2020	45	
Seo et al [320]	2021	Vaccinés	Non vaccinés
		66.8	47.8
Butt et al [321]	2021	34	
Al Bahrani et al [322]	2022	36.34	
Butt et al [323]	2022	34	
Notre série	2022	41	

La tranche d'âge la plus touchée dans notre série était celle comprise entre 20 et 39 ans, ceci est concordant avec les résultats des autres études. La fréquence de la COVID-19 chez les adultes jeunes pourrait être expliquée par l'activité de cette population ainsi que l'origine infectieuse de la pathologie.

Tableau XIV : Profil de la tranche d'âge la plus touché en comparaison avec la littérature

Série	Année	Tranche d'âge la plus touchée
Butt et al [319]	2020	≤ 40
Seo et al [320]	2021	≥ 65
Butt et al [321]	2021	20 - 39 ans
Al Bahrani et al [322]	2022	Non précisée
Butt et al [323]	2022	≤ 35
Notre série	2022	20- 39 ans

2. Comorbidités et facteurs de risque :

– Dans notre série, 24,2% des patients inclus ont au moins une comorbidité associée, le diabète était la comorbidité la plus observée chez les patients dans notre étude, il a été retrouvé chez 15,2% de nos patients, l'hypertension artérielle HTA vient en second plan, elle était présente chez 9,7% des cas.

– Le pourcentage des patients ayant des comorbidités dans notre série était comparable à celui de l'étude de Butt et al (24,2% vs 19,6 %) [323], alors qu'il était significativement plus faible que celui des autres séries étudiées [319, 321] où le taux était respectivement 54,5%, et 45,6%, ceci pourrait être expliquée par la nature de l'échantillon.

– Le diabète et l'hypertension artérielle représentaient en alternance les deux comorbidités les plus fréquentes dans la littérature ce qui rejoint les résultats de notre étude. Le diabète était la pathologie la plus fréquente dans la série de Al Bahrani et al [322] ainsi que celle de Butt et al [321], alors que l'hypertension artérielle était la tare la plus prédominante dans les études de Butt et al [319], Seo et al [320], et Butt et al [323].

– Les autres comorbidités variaient en fréquence selon la série investiguée.

Tableau XV : Distribution des comorbidités et des antécédents en comparaison avec la littérature

Série Comorbidités	Butt et al [319]	Seo et al [320]	Butt et al [321]		Al Bahrani et al [322]	Butt et al [323]	Notre série
			Beta	Delta			
Avec comorbidités	54,5 %	-	45 %	46,3 %	-	19,6 %	24,2 %
Diabète	24,5 %	18,6 %	17,5 %	13,7 %	10,5 %	7,5 %	15,2 %
HTA	27,8 %	39 %	17,1 %	12 %	7,5 %	9,1 %	9,7 %
Cardiopathies	9 %	10,6 %	3,8 %	2,8 %	1,8 %	8,1 %	6,4 %
Pneumopathies	5,8 %	5,9 %	29,3 %	36,1 %	1,3 %	7,5 %	3,7 %
Néphropathies	4,7 %	4,4 %	1,6 %	1,8 %	-	0,2 %	1,7 %
Hépatopathies	2,2 %	2,8 %	0,7 %	0,4 %	-	0,1 %	0,6 %
Cancer solides / Hémopathies	2,6 %	6,9 %	1,8 %	0,9 %	-	0,7 %	3,9 %
Pathologies auto-immunes	2,7 %	-	-	-	-	0,4 %	0,6 %
Immunodépression	-	-	-	-	1 %	-	1,1 %

3. Statut vaccinal :

Dans notre étude, on note une prédominance des patients complètement vaccinés avec un taux de l'ordre de 75,8 %, qui représente le taux le plus élevé par rapport aux pourcentages rapportés dans la littérature. Le taux évoqué dans notre étude était comparable à celui de l'étude de Butt et al (75,8 % vs 65,9 %) [323], alors qu'il était largement plus important comparé au reste des séries étudiées, cela peut s'expliquer par la disponibilité de la vaccination pendant les périodes au cours desquelles les études ont été menées, et évoquant ainsi la réussite de la campagne nationale de vaccination contre le coronavirus au Maroc.

Tableau XVI : Statut et profil vaccinal en comparaison avec la littérature

Série (Année)	Pays	Variant prédominant	Taille de l'échantillon (n)	Statut vaccinal	
				Complètement vacciné %	Partiellement/Non vacciné %
Butt et al (2020) [319]	Qatar	Alpha	912	50 %	50 %
Seo et al (2021) [320]	Japon	Delta	387	52,8 %	47,2 %
Butt et al (2021) [321]	Qatar	Beta	415	12 %	88 %
		Delta	415	21,1 %	78,9 %
Al Bahrani et al (2022) [322]	Arabie saoudite	Omicron	400	20 %	80 %
Butt et al (2022) [323]	Qatar	Omicron	3926	65,9 %	34,1 %
Notre série (2022)	Maroc (HMA)	Omicron	512	75,8 %	24,2 %

4. Evolution :

L'évolution dans notre série était marquée par la survenue des formes sévères ou graves de la maladie COVID-19 chez 3,9 % des patients inclus dans notre échantillon, ce qui rejoint les résultats de la série de Butt et al [323] avec un pourcentage de 1.5 %. Dans les autres séries le taux des cas qui avaient évolué vers une forme sévère ou grave de la maladie était plus important. Ceci peut refléter vraisemblablement l'impact de la vaccination sur l'évolution de la maladie ainsi que son efficacité variable sur les différents variants du SARS-CoV-2 et la sévérité clinique fluctuante suggérée de ces derniers.

Tableau XVII : Profil évolutif clinique comparé à la littérature

Série	Année	Pays	Variant prédominant	Taille de l'échantillon (n)	Evolution	
					Forme non sévère %	Forme sévère/grave %
Butt et al [319]	2020	Qatar	Alpha	912	81,6 %	18,4 %
Seo et al [320]	2021	Japon	Delta	387	85,8 %	14,2 %
Butt et al [322]	2021	Qatar	Beta	415	80 %	20 %
			Delta	415	72,7 %	27,3 %
Al Bahrani et al [322]	2022	Arabie saoudite	Omicron	400	87,4 %	12,6 %
Butt et al [323]	2022	Qatar	Omicron	3926	98,5 %	1,5 %
Notre série	2022	Maroc (HMA)	Omicron	512	96,1 %	3,9 %

II. Discussion des résultats analytiques :

1. Corrélation statut vaccinal-évolution :

Dans notre série, l'analyse statistique de la relation entre le statut vaccinal et l'évolution clinique de la maladie COVID-19 était statistiquement significative ($p = 0,000 < 0,005$), tandis que l'Odds ratio était inférieur à 1 (Odds ratio = $0,156 < 1$) évoquant que la vaccination complète est un facteur protecteur contre la survenue et l'évolution vers des formes sévères ou critiques ou de la maladie. Ces résultats concordent parfaitement avec les données de la littérature nationale et internationale, sauf pour l'étude de Butt et al [321], où on note que cette relation n'a pas été significative pour le variant Beta.

Tableau XVIII : Résultats analytiques globales de la relation statut vaccinal-évolution clinique comparés à la littérature

Série	Année	Pays	Variant prédominant	Taille de l'échantillon (n)	Odds ratio	IC à 95 %	Valeur-p
Butt et al [319]	2020	Qatar	Alpha	912	0,35	0,22 - 0,55	< 0,0001
Seo et al [320]	2021	Japon	Delta	387	-	-	0,002
Butt et al [321]	2021	Qatar	Beta	415	NA	NA	> 0,99
			Delta	415	0,02	0,00 - 0,21	< 0,05
Skowronski et al [324]	2021	Canada	Delta	27 439	0,02	0,03 - 0,02	< 0,0001
Zhang et al [325]	2021	Maroc	Delta	348 190	0,115	0,093 - 0,142	< 0,001
Wu et al [326]	2021	Chine	Delta	1 467	0,18	0,04 - 0,79	< 0,05
Self et al [327]	2021	États-Unis	Divers	3 689	0,29	0,19 - 0,44	< 0,001
Collie et al [328]	2021	Afrique du Sud	Delta et Omicron	133 437	0,3	0,24 - 0,38	0,01
Butt et al [323]	2022	Qatar	Omicron	3 926	0,66	0,48 - 0,90	0,009
Šmíd et al [329]	2022	Tchéquie	Omicron	-	0,13	0,12 - 0,16	< 0,05
Martellucci et al [330]	2022	Italie	Omicron	140 035	0,25	0,20 - 0,30	< 0,05
Buchan et al [331]	2022	Canada	Omicron	16 087	0,05	0,02 - 0,13	< 0,05
Notre série	2022	Maroc (HMA)	Omicron	512	0,156	0,061 - 0,403	0,000

2. Efficacité du vaccin :

2.1. Globale :

L'efficacité de la vaccination complète contre la survenue des formes sévères et graves de la maladie COVID-19 a été estimée en moyenne de 78,5 % dans l'ensemble des séries investiguées, ce qui est légèrement inférieur aux données de notre étude où l'efficacité globale contre ces formes était de 84,4 % (CI 95% : 59,7 – 93,9 %).

Dans l'étude de Zhang et al [325], Wu et al [326], Šmíd et al [329] l'efficacité du vaccin était de l'ordre respectivement de 88,5 %, 82 %, 87 %, ceci était comparable avec les données de notre série, alors que dans celles de Butt et al [321], Skowronski et al [324], Buchan et al [331] l'efficacité était largement supérieure que nos résultats, alors que l'efficacité estimée du vaccin dans les séries de Butt et al [319], Self et al [327], Collie et al [327], Butt et al [323], Martellucci et al [330] était bien inférieur que la nôtre. Ceci pourrait être secondaire à la nature de l'échantillon, au type des vaccins introduits ou au variant prévalent au moment de l'étude.

Tableau XIX : Efficacité globale de la vaccination complète comparée à la littérature

Série	Année	Pays	Variant prédominant	Taille de l'échantillon (n)	Efficacité	IC à 95 %
Butt et al [319]	2020	Qatar	Alpha	912	65 %	45 - 78 %
Butt et al [321]	2021	Qatar	Beta	415	NA	NA
			Delta	415	98 %	79 - 100 %
Skowronski et al [324]	2021	Canada	Delta	27 439	98 %	97 - 98 %
Zhang et al [325]	2021	Maroc	Delta	348 190	88,5 %	85,8 - 90,7 %
Wu et al [326]	2021	Chine	Delta	1 467	82 %	21 - 96 %
Self et al [327]	2021	États-Unis	Divers	3 689	71 %	56 - 81 %
Collie et al [328]	2021	Afrique du Sud	Delta et Omicron	133 437	70 %	62 - 76 %
Butt et al [323]	2022	Qatar	Omicron	3 926	34 %	10 - 52 %
Šmíd et al [329]	2022	Tchéquie	Omicron	-	87 %	84 - 88 %
Martellucci et al [330]	2022	Italie	Omicron	140 035	75 %	70 - 80 %
Buchan et al [331]	2022	Canada	Omicron	16 087	95 %	87 - 98 %
Notre série	2022	Maroc (HMA)	Omicron	512	84,4 %	59,7 - 93,9 %

2.2. Selon le sexe :

L'ajustement de l'efficacité du vaccin contre les formes graves de la maladie selon le sexe a révélé dans notre série que l'efficacité chez le sexe masculin était de 93,5 %, supérieure par rapport à la population générale, alors que son calcul statistique chez groupe des cas féminin était non applicable. Cela contraste avec les données observées dans l'étude de Zhang et al.

[325], où l'efficacité du vaccin était plus marquée chez les femmes que les hommes respectivement 92.9 % et 87.6 % comparée à l'efficacité globale mentionnée dans l'étude 88,5 %.

Tableau XX : Efficacité de la vaccination complète selon le sexe comparée à la littérature

Sexe		Séries	Zhang et al [325]	Notre série
Masculin	Efficacité		87.6 %	93,5 %
	IC à 95 %		83.8 - 90.5 %	81,5 - 97,8 %
Féminin	Efficacité		92.9 %	NA
	IC à 95 %		89.9 - 95.1 %	NA

2.3. Selon l'âge :

Dans notre étude, le calcul et l'analyse de l'efficacité du vaccin dans les sous-groupes de tranches d'âge ont montré une baisse de celle-ci par rapport à l'efficacité globale du vaccin chez les patients d'âge de plus de 60 ans qui a été estimée à 72,6 %, alors qu'elle n'a pas été statistiquement conclue chez les patients de moins de 60 ans. Cette constatation concorde parfaitement avec les données de la série de Zhang et al [325] qui a objectivé une efficacité ajustée de l'ordre de 53.3 % chez les patients de la tranches d'âge de plus de 60 ans, moindre que celle de la population générale de la série 88,5 %.

Ces résultats peuvent être expliqués par la fréquence des comorbidités influençant l'efficacité du vaccin dans cette tranche d'âge de la population.

Tableau XXI : Efficacité de la vaccination complète selon la tranche d'âge comparée à la littérature

Tranche d'âge		Série	Zhang et al [325]	Notre série
< 20 ans	Efficacité		NA	NA
	IC à 95 %		NA	NA
20 - 39 ans	Efficacité		NA	NA
	IC à 95 %		NA	NA
40 - 59 ans	Efficacité		95,4 %	NA
	IC à 95 %		91.7 - 97.4 %	NA
≥ 60 ans	Efficacité		53.3 %	72,6 %
	IC à 95 %		39.6 - 63.9 %	19 - 90,8 %

2.4. Selon les comorbidités :

Dans notre série, l'efficacité de la vaccination complète était variable selon le terrain et les comorbidités associées. La vaccination complète était plus performante chez les patients non diabétiques et sans pneumopathie associée pour la protection contre les formes sévères de la maladie par rapport à la population générale, quoique le calcul statistique de l'efficacité de la vaccination chez les patients diabétiques, ayant une cardiopathie ou pneumopathie n'a pas été possible. Ces résultats concordent en grande partie avec les données de l'étude cohorte de Tenforde et al [332] réalisée aux Etats-Unis, où la vaccination était plus efficace chez les patients non diabétiques ainsi que les patients sans cardiopathie ni de pneumopathie associées respectivement 89,8 %, 95,4 %, 89 % que chez de la population générale incluse dans l'étude 86.9 %.

Tableau XXII : Efficacité de la vaccination complète selon les comorbidités associées comparée à la littérature

Comorbidité		Série	Tenforde et al [332]	Notre série
Diabète	Oui	Efficacité	81,6 %	NA
		IC à 95 %	64,5 - 90,5 %	NA
	Non	Efficacité	89,8 %	89,1 %
		IC à 95 %	82,8 - 94 %	63,7 - 96,8 %
Cardiopathie	Oui	Efficacité	82,8 %	NA
		IC à 95 %	72,3 - 89,3 %	NA
	Non	Efficacité	95,4 %	80,3 %
		IC à 95 %	88,5 - 98,1 %	93,9 - 92,9 %
Pneumopathie	Oui	Efficacité	81,1 %	NA
		IC à 95 %	60,3 - 91,9 %	NA
	Non	Efficacité	89 %	84,7 %
		IC à 95 %	82,1 - 93,2 %	60,6 - 94,1 %



RECOMMENDATIONS



A l'issue de ce travail, nous pouvons conclure que la vaccination avait un impact sur l'évolution clinique des patients infectés par le SARS-CoV-2, bien que la vaccination complète représentait un facteur protecteur contre le développement et la survenue des formes sévères et graves de la maladie, et selon les résultats de notre étude, et leur discussion à la lumière de plusieurs articles de littérature, les recommandations suivantes peuvent ainsi être proposées :

- Vue l'absence de traitement curatif spécifique, se concentrer essentiellement sur les méthodes de prévention, basées principalement sur la vaccination, l'hygiène des mains, le port d'équipements de protection individuelle, l'isolement et la distanciation physique ;
- Poursuivre la campagne vaccinale initiée et les efforts consacrés pour la vaccination des personnes éligibles qui n'ont pas encore été vaccinées ;
- Améliorer la couverture vaccinale, encore insuffisante ;
- Généraliser et introduire le schéma initial de la primo-vaccination qui consiste en 2 doses à toute personne éligible ;
- Déployer des efforts particuliers facilitants l'accès à la vaccination pour les publics surtout vulnérables les plus éloignés du système de santé (promotion de la vaccination dans les structures médico-sociales, actions communautaires ou « d'aller-vers », vaccination à domicile, etc.) ;
- Stratifier et gérer particulièrement la vaccination des patients les plus à risque de forme sévère de COVID-19 et, en particulier, les personnes immunodéprimées ou présentant une pathologie à très haut risque quel que soit leur âge, et les patients au-delà de 65 ans présentant des facteurs de risques de développer des formes graves ;
- Préconiser des doses de rappel tout en respectant les délais minimaux entre deux rappels, surtout pour les personnes les plus vulnérables ; c'est-à-dire aux personnes de plus de 60 ans, aux adultes de moins de 60 ans identifiés comme étant à risque de forme sévère de la maladie, les personnels de santé, les femmes enceintes... ;

- Mettre en priorité la vaccination des personnes vivant dans des milieux à forte densité de population, tels que les camps de réfugiés et de détention, les prisons, et les bidonvilles, où la distanciation physique n'est pas applicable ;
- Surveiller et suivre l'innocuité de la vaccination et la survenue des événements indésirables graves post-vaccinaux (décès, événements engageant le pronostic vital, événements thromboemboliques, anomalies ou les malformations congénitales...) ;
- Poursuivre les études en cours afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme ;
- Revoir et actualiser les recommandations en fonction de l'évolution de l'épidémie, de l'évolution de connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais en cours, des essais à venir, des données de pharmacovigilance internationales et des données observationnelles en vie réelle et de la mise à disposition de nouveaux vaccins ;
- Insister et promouvoir l'importance de maintenir les gestes barrières, y compris après la vaccination.



CONCLUSION



La COVID-19, maladie infectieuse virale, apparue initialement en décembre 2019 à la ville chinoise, Wuhan, puis elle est rapidement devenue une pandémie et un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale avec des millions de cas et de décès. Cette maladie est secondaire à un virus appelé SARS-CoV-2 qui appartient à la famille des β -coronavirus qui est en partie lié au SARS-CoV et au MERS-CoV selon le séquençage du génome.

Vu l'état d'urgence sanitaire dans une période extrêmement courte de 11 mois plusieurs plateformes vaccinales ont été développées contre la COVID-19, cela était le fruit des centaines de recherches réalisées dans le but de contrôler la propagation de la maladie et sa morbi-mortalité ainsi que limiter ses répercussions économiques et sociales.

Le 28 janvier 2020 le Maroc est devenu le premier pays africain à commencer une campagne de vaccination contre la COVID-19 dans le but de vacciner au moins 80% de la population plus de 17 ans, une campagne qui a réalisé jusqu'à aujourd'hui un succès dépassant même des pays européens et de voisinage.

En vue de cette implication mondiale dans les campagnes vaccinales contre la COVID-19 et l'introduction des vaccins à des milliards de personnes à travers le monde, il était primordial d'étudier leur efficacité et leur impact réel sur l'évolution clinique de la maladie.

L'étude de l'évolution clinique des patients diagnostiqués infectés par le SARS-CoV-2 dans notre étude à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech au cours de la troisième vague épidémique a démontré une large différence de fréquence des formes développées selon les groupes des patients complètement vaccinés et partiellement ou non vaccinés. Les formes sévères et graves ont été plus fréquentes chez patients incomplètement vaccinés d'où la vaccination complète a été retenue comme facteur protecteur contre la survenue de ces formes cliniques.

La vaccination reste jusqu'à présent l'un des moyens les plus efficaces pour la prévention de la maladie COVID-19 ainsi que la limitation de sa morbi-mortalité et doit être donc proposée pour le grand public en attendant les études en cours afin de pouvoir disposer des données de sa tolérance et son innocuité à plus long terme.

À vrai dire que ce ne sont pas les vaccins qui arrêteront la pandémie mais la vaccination, pour cela, tout doit être mis en place pour garantir un accès juste et équitable aux vaccins ; tous les pays doivent y avoir accès pour pouvoir déployer.



ANNEXES



VACCINATION :

- Statut vaccinal :

- Vaccination complète :
 - Profil vaccinal :
 - 3 doses
 - 2 doses < 4 mois
 - Vaccination incomplète :
 - Profil vaccinal :
 - 2 doses > 4mois
 - 1 dose
 - 0 doses

- Types des vaccins :

- 1^{ère} dose :

- AstraZeneca
- Sinopharm
- Pfizer
- Janssen
- Ne sait pas

- 2^{ème} dose :

- AstraZeneca
- Sinopharm
- Pfizer
- Janssen
- Ne sait pas

- 3^{ème} dose :

- AstraZeneca
- Sinopharm
- Pfizer
- Janssen
- Ne sait pas

- Hétérogénéité des doses :

- Homologues
- Hétérologues
- Ne sait pas

EVOLUTION :

- Forme non sévère
 - Forme légère
 - Forme modérée : symptomatologie légère + facteur de risque
 - Forme modérée clinique ou scanographique Sans hospitalisation
- Forme sévère grave
 - Forme modérée clinique ou scanographique Avec hospitalisation
 - Forme sévère avec hospitalisation en Réanimation
 - Décès

Annexe 2 :

Définitions des cas selon le Ministère de la Santé et de la protection National au
06/01/2022

I. Infection au SARS-CoV-2

Cas suspect	<p>Toute personne présentant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Des signes d'infection respiratoire aiguë avec ou sans fièvre ; <p style="text-align: center;">Ou</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Une perte de l'odorat ou du goût ou une odynophagie d'installation brutale ; <p style="text-align: center;">Ou</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Un parmi les signes suivants non expliqués par une autre étiologie évidente : <ol style="list-style-type: none"> a. Fièvre > 38°C ; b. Asthénie ; c. Myalgies ; d. Céphalées. 4. Chez les sujets âgés : en plus des situations ci-dessus, COVID-19 doit être évoquée devant une des situations suivantes : <ol style="list-style-type: none"> a. Altération de l'état général ; b. Chutes répétées ; c. Apparition ou aggravation de troubles de conscience ; d. Diarrhée ; e. Décompensation d'une pathologie antérieure. 5. Chez les enfants : en plus des situations 1, 2 et 3, COVID-19 doit être évoquée devant une des situations suivantes : <ol style="list-style-type: none"> a. Altération de l'état général ; b. Diarrhée ; c. Eruption cutanée non expliquée par une étiologie évidente.
Cas confirmé	<ol style="list-style-type: none"> 1. Toute personne chez qui une infection au SARS-CoV-2 a été confirmée par examen moléculaire (RT-PCR ou test équivalent) ou par un test antigénique rapide (TAR) ; 2. Tout cas suspect avec images à la TDM évocatrices de COVID-19.

II. Décès dû à COVID-19 :

Cas possible	Tout décès sans cause évidente, survenu suite à un tableau clinique correspondant à celui d'un cas suspect de COVID-19.
Cas confirmé	<p>Tout décès :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Survenant chez un cas confirmé de COVID-19, conformément à la définition ci-dessus ; et 2. En l'absence de toute autre cause évidente pouvant expliquer le décès en dehors de COVID-19, (ex : un traumatisme) ; et 3. Sans période de guérison complète entre la maladie et le décès, selon les critères de guérison en vigueur.



RESUMES



Résumé

Introduction : Depuis le développement des vaccins contre le nouveau virus émergent SARS-CoV-2, à l'origine de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), plusieurs questions fondamentales demeurent quant à l'efficacité de ces vaccins et leur impact sur la maladie, sa survenue et son évolution clinique. Dans ce sens, l'étude de l'efficience des vaccins proposés s'est devenue une obligation afin de pouvoir déterminer leur influence vraie sur la COVID-19 en situation clinique réelle.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétro et prospective de cohorte à visée descriptive et analytique transversale menée au sein de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 50 jours, étalée entre le 20 décembre 2021 et le 10 février 2022, incluant les patients diagnostiqués positifs à l'infection au SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR. La collecte des données était réalisée de manière rétro et prospective sur dossier médical et par appels téléphoniques des patients diagnostiqués positifs à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.

Résultats : – 512 patients ont été inclus durant la période d'étude. L'âge moyen des patients était de 41 ans avec une légère prédominance masculine (sexe ratio H/F=1,37). 24,4% des patients avaient au moins une comorbidité associée, le diabète et l'hypertension artérielle étaient les comorbidités les plus fréquentes avec un pourcentage respectivement de 15,2% et 9,8%.

– 75,8% des patients inclus dans notre étude étaient complètement vaccinés contre la COVID 19, tandis que 24,2% des cas ont été incomplètement ou non vaccinés. L'évolution a été marquée par la survenue de forme sévère grave chez 3,9% des cas confondus, cependant seulement 1,8% des cas complètement vaccinés ont développé une forme sévère contre 10,5% des patients partiellement ou non vaccinés.

- L'étude analytique des résultats a montré que le statut vaccinal et l'évolution clinique avaient une relation statistiquement significative et que la vaccination complète représentait un facteur protecteur contre la survenue de forme sévère grave de la maladie COVID-19, bien que l'efficacité globale de la vaccination complète contre ces formes était estimée de 84,4%. L'efficacité de la vaccination était variable lors de l'étude des patients en sous-groupes selon le sexe, la tranche d'âge, les comorbidités associés et le schéma vaccinal évoquant ainsi l'impact des différents facteurs sur l'efficacité de la vaccination et sur l'évolution de la maladie.

Discussion et conclusion : Au cours de cette recherche qui l'une des premières en son genre au Maroc, il a été constaté que le statut vaccinal et un facteur puissant sur évolutivité de la maladie COVID-19, bien que les personnes complètement vaccinées aient un risque moindre de développer une forme sévère grave comparées à la population partiellement ou non vaccinée, cette constatation a été concordante avec l'ensemble des études de littérature décrites démontrant une protection significative de la vaccination complète. La vaccination reste donc un moyen fort pour le contrôle et la prévention de la maladie COVID-19 et de ses formes sévères incitant sur la poursuite des campagnes vaccinales initiées ainsi que l'appui sur des doses de rappel pour des populations bien déterminées.

Abstract

Introduction : Since the development of vaccines against the new emerging virus SARS-CoV-2, which causes the coronavirus disease 2019 (COVID-19), several fundamental questions remain regarding the efficacy of these vaccines and their impact on the disease, its occurrence and its clinical course. In this sense, the study of the efficiency of the proposed vaccines has become an obligation in order to determine their true influence on COVID-19 in real clinical situation.

Materials and Methods : This is a retrospective and prospective cohort study with descriptive and analytical cross-sectional aims conducted in the Avicenne military hospital in Marrakech over a period of 50 days, between December 20, 2021 and February 10, 2022, among patients diagnosed as positive for SARS-CoV-2 infection confirmed by RT-PCR. Data collection was performed retrospectively and prospectively on medical records and by telephone calls of the patients diagnosed positive using a pre-established operating form.

Results : – 512 patients were included during the study period. The average age of the patients was 41 years with a slight male predominance (sex ratio M/F=1.37). 24.4% of our patients had at least one associated comorbidity, with diabetes and hypertension the most frequent comorbidities with a percentage of 15.2% and 9.8% respectively.

– 75.8% of the patients included in our study were fully vaccinated against COVID-19, while 24.2% were partially or not vaccinated. The evolution was marked by the occurrence of severe COVID-19 in 3.9% of the cases combined, out of only 1.8% of the fully vaccinated cases developed a severe form compared to 10.5% of the partially or non-vaccinated patients.

- The analytical study of our results showed that vaccination status and clinical progression had a statistically significant relationship and that complete vaccination was a protective factor against the occurrence of severe COVID-19 disease, although the overall efficacy of complete vaccination against these forms was estimated at 84.4%. Vaccination efficacy was variable when patients were studied in subgroups according to sex, age group, associated comorbidities and vaccination schedule, suggesting the impact of different factors on vaccination efficacy and disease course.

Discussion and conclusion : During this research, which is one of the first of its kind in Morocco, it was found that vaccination status is a powerful factor on the COVID-19 disease's evolution, although fully vaccinated individuals have a lower risk of developing a severe COVID-19 disease compared to the partially or unvaccinated population. This finding was consistent with all the literature studies described demonstrating a significant protection of full vaccination. Therefore vaccination remains a strong means for the control and prevention of COVID-19 disease and its severe forms, encouraging the continuation of initiated vaccination campaigns as well as the require of booster doses for well-defined populations.

ملخص

مقدمة : منذ تطوير لقاحات ضد فيروس سارس-كوف-2 المستجد حديثا، المسبب لمرض فيروس كورونا 2019 (كوفيد-19) ، لا تزال تطرح العديد من الأسئلة الجوهرية حول فعالية هذه اللقاحات وتأثيرها على المرض، حدوته ومساره السريري. ولهذا ، أصبحت دراسة كفاءة اللقاحات المقترحة التزاما من أجل التمكن من تحديد تأثيرها الحقيقي على الحالات السريرية.

مواد وأساليب : هذه دراسة استعراضية وصفية وتحليلية تم إجراؤها داخل المستشفى العسكري ابن سينا في مراكش، على مدى 50 يوما ، امتدت بين 20 ديسمبر 2021 و 10 فبراير 2022. وشملت هذه الدراسة المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بعدوى كوفيد-19. و قد تم جمع البيانات بالاستعانة بالسجلات الطبية و بإجراء مكالمات هاتفية مع المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بالفيروس.

نتائج : - تم تضمين 512 مريضا خلال فترة الدراسة. كان متوسط عمر المرضى 41 عاما مع غلبة طفيفة للذكور مع نسبة الجنس تقارب 1.37. في حين كان لدى 24.4 ٪ من الحالات مرض مزمن مصاحب واحد على الأقل ، وشكل مرض السكري وارتفاع ضغط الدم الشرياني أكثر الأمراض المزمنة شيوعا بنسبة 15.2 ٪ و 9.8 ٪ على التوالي لدى الحالات المدرجة في الدراسة.

- 75.8 ٪ من المرضى المشمولين في دراستنا كانوا ملقحين بالكامل ضد كوفيد-19 ، بينما

24.2 ٪ من الحالات كان تلقيحها غير كامل او غير مطعمين ضد المرض. و تميز التطور السريري للمرض بحدوث شكل خطير حاد عند 3.9 ٪ من جميع الحالات المدرجة في الدراسة ، في حين 1.8 ٪ فقط من الحالات الملقحة بالكامل طورت شكلا حادا مقابل 10.5 ٪ من المرضى الملقحين جزئيا أو غير الملقحين.

- أظهرت الدراسة التحليلية للنتائج أن للتلقيح والمسار السريري للمرض علاقة ذات دلالة إحصائية

، وأن التطعيم الكامل يمثل عاملا وقائيا ضد حدوث الأشكال حادة و الخطيرة من مرض كوفيد-19 ، وعلى هذا

المنوال قدرت الفعالية الإجمالية للتطعيم الكامل ضد هذه الحالات المرضية بنسبة 84.4%. في حين كانت فعالية التطعيم متغيرة أثناء دراسة المرضى على شكل مجموعات فرعية وفقا للجنس والفئة العمرية والأمراض المزمنة المصاحبة ونظام التطعيم و يوحى هذا لاستحضار تأثير العوامل المختلفة على فعالية التطعيم وعلى تطور المرض.

مناقشة و خلاصة : خلال هاته الدراسة ، والتي تعد من الأوائل من نوعها في المغرب، وجد أن التلقيح عامل

مؤثر قوي في تطور مرض كوفيد-19 ، على ذلك المنوال أثبت أن الأشخاص الذين تم تلقيحهم بالكامل اقل فرصا للإصابة بشكل حاد من المرض مقارنة بالذين تم تطعيمهم جزئيا أو غير الملقحين . هذه النتائج كانت متنسقة مع جميع الدراسات التي تمت مراجعتها و التي أظهرت حماية التطعيم الكامل. وبهذا يظل التلقيح وسيلة فعالة للسيطرة على مرض كوفيد-19 وأشكاله الحادة والوقاية منها ، مما يشجع على استكمال حملات التلقيح وكذلك دعم الجرعات المعززة و التذكيرية.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Schoeman D, Fielding BC.**
Coronavirus envelope protein: current knowledge.
Virology. 2019 May 27;16(1):69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
2. **Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q.**
COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease].
Rev Med Interne. 2020 Jun;41(6):375-389. doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.003.
3. **Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R.**
Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19).
Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32150360.
4. **Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA.**
The molecular virology of coronaviruses.
J Biol Chem. 2020 Sep 11;295(37):12910-12934. doi: 10.1074/jbc.REV120.013930.
5. **Dhar Chowdhury S, Oommen AM.**
Epidemiology of COVID-19.
Journal of Digestive Endoscopy. 2020 Mar;11(1):3-7. doi: 10.1055/s-0040-1712187.
6. **World Health Organization COVID-19.**
Weekly Epidemiological Update, Edition 79, published 15 February 2022. 2022.
Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352049>.
7. **Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF.**
A novel coronavirus outbreak of global health concern.
Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):470-473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
8. **COVID-19 Public Health Emergency**
Bulletin, March 4, 2020. Ministry of Health. 2020. Mar 04.
Disponible sur :
https://www.sante.gov.ma/Publications/Bulletin_pidmiologique/Bulletin%20de%20l'E%80%99Urgence%20de%20Sant%C3%A9%20Publique%20li%C3%A9%20au%20COVID-19%204%20mars%202020.pdf
9. **Barkia A, Laamrani H, Belalia A, Benmamoun A, Khader Y.**
Morocco's National Response to the COVID-19 Pandemic: Public Health Challenges and Lessons Learned.
JMIR Public Health Surveill. 2021 Sep 17;7(9):e31930. doi: 10.2196/31930.

10. **Ministère de la Santé et de la Protection Sociale du Maroc.**
Bulletin quotidien COVID-19 10-02-2022
Disponible sur :
https://www.sante.gov.ma/Publications/Bulleten_pidmiologique/Bulletin%20de%20l%E2%80%99Urgence%20de%20Sant%C3%A9%20Publique%20li%C3%A9%20au%20COVID-19%2010%20octobre%202022.pdf

11. **ABDELAZIZ AIT ALI ABDELHAK BASSOU**
Morocco's Strategy Against COVID-19 / La stratégie du Maroc face au COVID-19 .2020.
Disponible sur : <https://www.africaportal.org/publications/la-strat%C3%A9gie-du-maroc-face-au-covid-19-moroccos-strategy-against-covid-19/>.

12. **Platto S, Zhou J, Wang Y, Wang H, Carafoli E.**
Biodiversity loss and COVID-19 pandemic: The role of bats in the origin and the spreading of the disease.
Biochem Biophys Res Commun. 2021 Jan 29;538:2-13. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.028.

13. **Platto S, Wang Y, Zhou J, Carafoli E.**
History of the COVID-19 pandemic: Origin, explosion, worldwide spreading.
Biochem Biophys Res Commun. 2021 Jan 29;538:14-23. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.087.

14. **Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon, Xie ZH, Chan KH, et al.**
Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003.
Lancet. 2003 Oct 25;362(9393):1353-8.

15. **Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al.**
Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China.
Science. 2003 Oct 10;302(5643):276-8.

16. **Song HD, Tu CC, Zhang GW, Wang SY, Zheng K, Lei LC, et al.**
Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Feb 15;102(7):2430-5. doi: 10.1073/pnas.0409608102.

17. **Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA.**
Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia.
N Engl J Med. 2012 Nov 8;367(19):1814-20. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.

18. World Health Organization.

Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 2022.

Disponible sur : [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)).

19. Kim KH, Tandil TE, Choi JW, Moon JM, Kim MS.

Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreak in South Korea, 2015: epidemiology, characteristics and public health implications.

J Hosp Infect. 2017 Feb;95(2):207–213. doi: 10.1016/j.jhin.2016.10.008.

20. World Health Organization.

Middle East respiratory syndrome, MERS situation update. 2022.

Disponible sur : <https://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>.

21. Cherry JD, Krogstad P.

SARS: the first pandemic of the 21st century.

Pediatr Res. 2004 Jul;56(1):1–5. doi: 10.1203/01.PDR.0000129184.87042.FC.

22. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al;

China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.

N Engl J Med. 2020 Feb 20;382(8):727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

23. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF.

MERS, SARS, and Ebola: The Role of Super-Spreaders in Infectious Disease.

Cell Host Microbe. 2015 Oct 14;18(4):398–401. PMID: 26468744;

24. International Committee on Taxonomy of Viruses Executive Committee.

The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks.

Nat Microbiol. 2020 May;5(5):668–674. doi: 10.1038/s41564-020-0709-x.

25. European Centre for Disease Prevention and Control.

Coronaviruses.

Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/coronaviruses>.

26. Hoque MN, Chaudhury A, Akanda MAM, Hossain MA, Islam MT.

Genomic diversity and evolution, diagnosis, prevention, and therapeutics of the pandemic COVID-19 disease.

PeerJ. 2020 Sep 1;8:e9689. doi: 10.7717/peerj.9689.

27. **Finkel Y, Mizrahi O, Nachshon A, Weingarten-Gabbay S, Morgenstern D, Yahalom-Ronen et al.**
The coding capacity of SARS-CoV-2.
Epub 2020 Sep 9. PMID: 32906143.

28. **Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al.**
ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia.
J Virol. 2005 Dec;79(23):14614-21. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.

29. **Nathan J Hardenbrook Peijun Zhang A.**
Structural view of the SARS-CoV-2 virus and its assembly.
2021 Nov 1;8:e9689. doi: 10.1016/j.coviro.2021.11.011

30. **Y. L. Siu, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al.**
The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles.
J. Virol., vol. 82, no 22, p. 11318-11330, nov. 2008, doi: 10.1128/JVI.01052-08.

31. **S. Boopathi, A. B. Poma, et P. Kolandaivel.**
Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment.
J. Biomol. Struct. Dyn., p. 1-10, avr. 2020, doi: 10.1080/07391102.2020.1758788.

32. **Thomas S.**
The Structure of the Membrane Protein of SARS-CoV-2 Resembles the Sugar Transporter SemiSWEET.
Pathog Immun. 2020 Oct 19;5(1):342-363. doi: 10.20411/pai.v5i1.377

33. **McBride R, van Zyl M, Fielding BC.**
The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein.
Viruses. 2014 Aug 7;6(8):2991-3018. doi: 10.3390/v6082991.

34. **Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al.**
Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach.
Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. PMID: 32544429; PMCID: PMC7293463.

35. **V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, et Q. Richier.**
COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.
Rev. Med. Interne, vol. 41, no 6, p. 375-389, juin 2020. doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.003

36. **de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ.**
Host Factors in Coronavirus Replication.
Curr Top Microbiol Immunol. 2018;419:1–42. doi: 10.1007/82_2017_25.
37. **Letko M, Marzi A, Munster V.**
Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses.
Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
38. **Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM.**
COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics.
Infection. 2021 Apr;49(2):199–213. doi: 10.1007/s15010-020-01516-2.
39. **Organisation mondiale de la Santé.**
Suivi des variants du SARS-CoV-2. 2022.
Disponible sur : <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
40. **Diaz-Ordaz K, Keogh R, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edmunds WJ.**
Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England.
Science. 2021 Apr 09;372(6538)
41. **Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L.**
Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study.
BMJ. 2021 Mar 09;372:n579
42. **Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, et al.**
Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization.
Cell Host Microbe. 2021 May 12;29(5):747–751.e4. doi: 10.1016/j.chom.2021.04.007.
43. **Callaway E.**
Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert.
Nature. 2021 Dec;600(7887):21. doi: 10.1038/d41586-021-03552-w.
44. **Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW.**
Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance.
J Chem Inf Model. 2022 Jan 24;62(2):412–422.
45. **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. 2020 Mar;579(7798):270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

- 46. World Health Organization (WHO)**
WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part.
Joint WHO-China Study 14 January—10 February 2021. Joint Report; 2021.
- 47. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J.**
The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus.
J Travel Med. 2020 Mar 13;27(2):taaa021. doi: 10.1093/jtm/taaa021.
- 48. Liu Y, Rocklöv J.**
The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus.
J Travel Med. 2021 Oct 11;28(7):taab124. doi: 10.1093/jtm/taab124.
- 49. Liu Y, Rocklöv J.**
The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta.
J Travel Med. 2022 May 31;29(3):taac037. doi: 10.1093/jtm/taac037.
- 50. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R.**
COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses.
J Adv Res. 2020 Mar 16;24:91–98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
- 51. J. F.-W. Chan, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al.**
A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.
The Lancet, vol. 395, no 10223, p. 514-523, févr. 2020.
- 52. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE.**
Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors.
Ann Intern Med 2020:M20– 5008.
- 53. Jarvis MC. Aerosol**
Transmission of SARS-CoV-2: Physical Principles and Implications.
Front Public Health 2020;8:590041.
- 54. Bueckert M, Gupta R, Gupta A, Garg M, Mazumder A.**
Infectivity of SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses on Dry Surfaces: Potential for Indirect Transmission.
Mater Basel Switz 2020;13:E5211.

55. **G. Kampf.**
Potential role of inanimate surfaces for the spread of coronaviruses and their inactivation with disinfectant agents.
Infect. Prev. Pract., vol. 2, no 2, p. 100044, juin 2020.
56. **Chen TH, Hsu MT, Lee MY, Chou CK.**
Gastrointestinal Involvement in SARS-CoV-2 Infection.
Viruses. 2022 May 30;14(6):1188. doi: 10.3390/v14061188.
57. **Cuicchi D, Lazzarotto T, Poggioli G.**
Fecal-oral transmission of SARS-CoV-2: review of laboratory-confirmed virus in gastrointestinal system.
Int J Colorectal Dis. 2021 Mar;36(3):437-444. doi: 10.1007/s00384-020-03785-7.
58. **Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, Yang J.**
Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn.
JAMA. 2020 May 12;323(18):1846-1848. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
59. **Parazzini F, Bortolus R, Mauri PA, Favilli A, Gerli S, Ferrazzi E.**
Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review.
Int J Gynaecol Obstet. 2020 Jul;150(1):41-46. doi: 10.1002/ijgo.13166.
60. **David A. Schwartz.**
An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes.
Arch Pathol Lab Med 1 July 2020; 144 (7): 799-805. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA
61. **Patel KP, Vunnam SR, Patel PA, Krill KL, Korbitz PM, Gallagher JP, et al.**
Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol 2020;39:2005-11.
62. **Barnett BP, Wahlin K, Krawczyk M, Spencer D, Welsbie D, Afshari N, et al.**
Potential of Ocular Transmission of SARS-CoV-2: A Review.
Vis Basel Switz 2020;4:E40. doi: 10.3390/vision4030040.
63. **Chen X, Yu H, Mei T, Chen B, Chen L, Li S, et al.**
SARS-CoV-2 on the ocular surface: is it truly a novel transmission route?
Br J Ophthalmol 2021;105:1190-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316263

- 64. Cheng C, Zhang D, Dang D, Geng J, Zhu P, Yuan M, et al.**
The incubation period of COVID-19: a global meta-analysis of 53 studies and a Chinese observation study of 11 545 patients.
Infect Dis Poverty. 2021 Sep 17;10(1):119. doi: 10.1186/s40249-021-00901-9.
- 65. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al.**
Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research.
BMJ Open. 2020 Aug 16;10(8):e039652. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039652.
- 66. Santos R, Sampaio W, Alzamora A, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al.**
The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7).
Physiol Rev. 2018;98:505-553.
- 67. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al.**
Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19.
Crit Care. 2020 Jul 13;24(1):422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.
- 68. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al.**
A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9.
Circ Res. 2000;87:E1-E9.
- 69. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS.**
Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues.
Infect Dis Poverty. 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
- 70. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T.**
Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic.
Asian Pac J Allergy Immunol 2020;38:1-9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
- 71. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al.**
Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus.
Nature. 2003 Nov 27;426(6965):450-4. doi: 10.1038/nature02145.
- 72. Rao S, Lau A, So HC.**
Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits.
Diabetes Care. 2020 Jul;43(7):1416-1426. doi: 10.2337/dc20-0643.

73. **Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, Xie Y, Zhang R, Jiang S, Lu L.**
SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion.
Cell Mol Immunol. 2020 Apr 7;1-3. doi: 10.1038/s41423-020-0424-9.
74. **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. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
75. **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al.**
SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.
Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
76. **Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Liu J, Ren L, et al.**
The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice.
Nature. 2020 Jul;583(7818):830-833. doi: 10.1038/s41586-020-2312-y.
77. **de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ.**
Host Factors in Coronavirus Replication.
Curr Top Microbiol Immunol. 2018;419:1-42. doi: 10.1007/82_2017_25.
78. **de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ.**
SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses.
Nat Rev Microbiol. 2016 Aug;14(8):523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
79. **Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA.**
The molecular virology of coronaviruses.
J Biol Chem. 2020 Sep 11;295(37):12910-12934. doi: 10.1074/jbc.REV120.013930.
80. **Surjit M, Lal SK.**
The Nucleocapsid Protein of the SARS Coronavirus: Structure, Function and Therapeutic Potential.
Molecular Biology of the SARS-Coronavirus. 2009 Jul 22:129-51.
81. **Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al.**
An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies.
Expert Rev Anti Infect Ther. 2021 Jul;19(7):877-888.

82. **Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J.**
Coronavirus infections and immune responses.
J Med Virol. 2020 Apr;92(4):424–432. doi: 10.1002/jmv.25685.
83. **Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian–Malhami R, Perkmann T, van Loo G, et al.**
Identification of oxidative stress and Toll–like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury.
Cell. 2008 Apr 18;133(2):235–49. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043.
84. **Mason RJ.**
Pathogenesis of COVID–19 from a cell biology perspective.
Eur Respir J. 2020 Apr 16;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607–2020.
85. **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.**
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.
Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
86. **Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H.**
Lymphopenia predicts disease severity of COVID–19: a descriptive and predictive study.
Signal Transduct Target Ther. 2020 Mar 27;5(1):33. doi: 10.1038/s41392–020–0148–4.
87. **Bhattacharjee S, Banerjee M.**
Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID–19: a Systematic Review.
SN Compr Clin Med. 2020;2(11):2048–2058.
88. **Abou–Ismail MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L.**
The hypercoagulable state in COVID–19: Incidence, pathophysiology, and management.
Thromb Res. 2020 Oct;194:101–115.
89. **Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, et al.**
Role of angiotensin–converting enzyme 2 (ACE2) in COVID–19.
Crit Care. 2020 Jul 13;24(1):422
90. **Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S.**
Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review.
JAMA Neurol. 2020 Aug 01;77(8):1018–1027.
91. **Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, Vunnam SR.**
Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID–19.
J Clin Virol. 2020 Jul;128:104386.

92. **Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS.**
Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review.
World J Gastroenterol. 2020 May 21;26(19):2323–2332. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2323.
93. **Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L.**
Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19.
Intensive Care Med. 2020 Jul;46(7):1339–1348.
94. **Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J.**
The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.
Ann Intern Med. 2020 May 05;172(9):577–582.
95. **Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, et al.**
Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19).
Int J Infect Dis. 2020 May;94:154–155.
96. **Parasher A.**
COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment.
Postgraduate medical journal, 97(1147), 312–320.
97. **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. 2020 Mar 17;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
98. **ARDS Definition Task Force.**
Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.
JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
99. **El-Anwar MW, Elzayat S, Fouad YA.**
ENT manifestation in COVID-19 patients.
Auris Nasus Larynx. 2020 Aug;47(4):559–564. doi: 10.1016/j.anl.2020.06.003.
100. **Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z.**
COVID-19 and anosmia: A review based on upto-date knowledge.
Am J Otolaryngol 2020;41:102581. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102581.
101. **Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, et al.**
Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19.
Lancet Infect Dis. sept 2020;20(9):1014-5.

- 102. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S.**
Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis.
Mayo Clin Proc. 2020 Aug;95(8):1632-1648.
- 103. Dan FANG; Jingdong MA; Jialun GUAN; Muru WANG; Yang SONG; Dean TIAN; Peiyuan LI**
Manifestations of Digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study.
Chinese Journal of Digestion ; (12): E005-E005, 2020.
- 104. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al.**
Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. J Clin Virol 2020;128:104386. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104386.
- 105. Azouz E, Yang S, Monnier-Cholley L, Arrivé L.**
Systemic arterial thrombosis and acute mesenteric ischemia in a patient with COVID-19.
Intensive Care Med. 2020 Jul;46(7):1464-1465. doi: 10.1007/s00134-020-06079-2.
- 106. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J.**
Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes.
Lancet Lond Engl. 9 mai 2020;395(10235):1516.
- 107. Liu F, Liu F, Wang L.**
COVID-19 and cardiovascular diseases.
J Mol Cell Biol 2020;13:161-7. doi: 10.1093/jmcb/mjaa064.
- 108. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA.**
Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review.
Neurocrit Care 2020:1-10. doi: 10.1007/s12028-020-01049-4.
- 109. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B.**
COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features.
Radiology. 2020 Aug;296(2):E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
- 110. El Otmani H, El Moutawakil B, Rafai MA, El Benna N, El Kettani C, Soussi M, et al.**
Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: More than a coincidence!
Rev Neurol (Paris). 2020 Jun;176(6):518-519. doi: 10.1016/j.neurol.2020.04.007.
- 111. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA.**
Is the kidney a target of SARS-CoV-2?
Am J Physiol Renal Physiol. 2020 Jun 01;318(6):F1454-F1462.

112. Rabb H.

Kidney diseases in the time of COVID-19: major challenges to patient care.
J Clin Invest 2020;130:2749-51. doi :10.1172/JCI138871.

113. Singh H, Kaur H, Singh K, Sen CK.

Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review.
Adv Wound Care (New Rochelle). 2021 Feb;10(2):51-80.

114. Recalcati S.

Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May;34(5):e212-e213. doi: 10.1111/jdv.16387.

115. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al.

Extrapulmonary manifestations of COVID-19.
Nat Med. 2020 Jul;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.

116. Pal R, Bhansali A.

COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum.
Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:108132. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108132.

117. Clarke SA, Abbara A, Dhillon WS.

Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review.
Endocrinology. 2022 Jan 1;163(1):bqab203. doi: 10.1210/endo/bqab203.

118. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS.

COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19.
Indian J Ophthalmol. 2021 Mar;69(3):488-509. doi: 10.4103/ijo.IJO_297_21.

119. Hu K, Patel J, Swiston C, Patel BC.

Ophthalmic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19).
Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32310553.

120. CDC COVID-19 Response Team.

Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 3;69(13):382-386.

121. 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.
Chinese. 2020 Feb 10;41(2):145-151.

122. NIH National Institutes of Health.

Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection.

Disponible sur : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>.

123. [Pieter Cohen, MD Kelly Gebo, MD, MPH.

COVID-19: Evaluation of adults with acute illness in the outpatient setting. 2022.

Disponible sur : <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-evaluation-of-adults-with-acute-illness-in-the-outpatient-setting>.

124. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, Pang J, Zhang J, Zheng X.

Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis.

Epidemiol Infect. 2020 Aug 12;148:e175.

125. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al.

Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study.

Lancet Haematol 2020;7:e671-8. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30217-9.

126. Aggarwal M, Dass J, Mahapatra M.

Hemostatic Abnormalities in COVID-19: An Update.

Indian J Hematol Blood Transfus. 2020 Oct;36(4):616-626.

127. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al.

D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis.

BioMed Res Int 2020;2020:6159720. doi: 10.1155/2020/6159720.

128. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al.

Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19.

J Clin Virol 2020;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.

129. Xiong Y, Sun D, Liu Y, Fan Y, Zhao L, Li X, et al.

Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes.

Invest Radiol 2020;55:332-9. doi: 10.1097/RLI.0000000000000674.

130. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al.

Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection.

Am J Hematol 2020;95:E131-4. doi: 10.1002/ajh.25774.

- 131. M Hussein A, Taha ZB, Gailan Malek A, Akram Rasul K, Hazim Kasim D, Jalal Ahmed R, et al.**
D-Dimer and Serum ferritin as an Independent Risk Factor for Severity in COVID-19 Patients.
Mater Today Proc. 2021 Apr 13. doi: 10.1016/j.matpr.2021.04.009.
- 132. Lippi G, Plebani M.**
Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis.
Clin Chim Acta Int J Clin Chem 2020;505:190-1. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
- 133. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al.**
Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study.
BMJ 2020;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
- 134. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G.**
Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis.
Clin Chem Lab Med 2020;58:1021-8. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
- 135. 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 2020;46:846-8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- 136. Watson J, Whiting PF, Brush JE.**
Interpreting a COVID-19 test result.
BMJ. 2020;369:m1808. doi: 10.1136/bmj.m1808.
- 137. Afzal A.**
Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges.
J Adv Res. 2020 Nov;26:149-159. doi: 10.1016/j.jare.2020.08.002.
- 138. Arya M., Shergill I.S., Williamson M., Gommersall L., Arya N., Patel H.R.H.**
Basic principles of real-time quantitative PCR.
Exp Rev Mol Diagn. 2005;5:209-219. doi: 10.1586/14737159.5.2.209.
- 139. To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, et al.**
Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva.
Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):841-843. doi: 10.1093/cid/ciaa149.

- 140. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, et al.**
Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2.
J Infect 2020 ; 81 : e45-50.
- 141. Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonna A, Limsukon A, et al.**
Negative nasopharyngeal and oropharyngeal swabs do not rule out COVID-19.
J Clin Microbiol 2020 ; 58 : e00297-20.
- 142. Hantz S.**
Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats.
Rev Francoph Lab. 2020 Nov;2020(526):48-56.
- 143. Hexabiogen Groupe CliniSciences.**
« COVID-19 : Tout commence par un échantillon ... Hexabiogen ».
Disponible sur : <https://www.hexabiogen.com/lire/newsletter-26/covid-19-tout-commence-par-un-echantillon2304.html>.
- 144. World Health Organization (WHO).**
Guidance for laboratories shipping specimens to WHO reference laboratories that provide confirmatory testing for COVID-19 virus. 2020.
Disponible sur <https://www.who.int/publications/i/item/guidance-for-laboratories-shipping-specimens-to-who-reference-laboratories-that-provide-confirmatory-testing-for-covid-19-virus>.
- 145. Lambert-Niclot S., Cuffel A., Le Pape S.**
Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of Sars-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs.
J Clin Microbiol. 2020;58(8):e00977-e00980.
- 146. Sheridan C.**
Fast, portable tests come online to curb coronavirus pandemic.
Nat Biotechnol 2020;38:515-8. doi: 10.1038/d41587-020-00010-2
- 147. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Tondeur L, Huon C, et al.**
A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations.
Sci Transl Med. 2020 Sep 2;12(559):eabc3103. doi: 10.1126/scitranslmed.abc3103.

- 148. Plebani M, Parčina M, Bechri I, Zehender G, Terkeš V, Abdel Hafith B, et al.**
Performance of the COVID-19 SEROSpeed IgM/IgG Rapid Test, an immunochromatographic assay for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: a multicenter European study.
J Clin Microbiol 2021 ; 59 : e02240-20.
- 149. Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, Siret E, Rigaille J, et al.**
A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity.
Cell Mol Immunol 2021. doi : 10.1038/ s41423-020-00588-2.
- 150. Van Elslande J, Houben E, Depypere M, Brackenier A, Desmet S.**
Diagnostic performance of seven rapid IgG/IgM antibody tests and the Euroimmun IgA/IgG ELISA in COVID -19 patients.
Clin Microbiol Infect 2020 ; 26 : 1082-7
- 151. Legros V, Denolly S, Vogrig M, Boson B, Siret E, Rigaille J, et al.**
A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity.
Cell Mol Immunol 2021. doi : 10.1038/ s41423-020-00588-2.
- 152. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Tondeur L, Huon C, et al.**
A comparison of four serological assays for detecting antiSARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations.
Sci Transl Med 2020 ; 12 : eabc3103.
- 153. Yu H, Sun B, Fang Z, Zhao J, Liu X, Li Y, et al.**
Distinct features of SARS-CoV-2- specific IgA response in COVID-19 patients.
Eur Respir J 2020;56:2001526. doi: 10.1183/13993003.01526-2020.
- 154. Haute Autorité de Santé.**
Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19.
Disponible sur : https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_indications_tests_serologiques_covid-19.pdf.
- 155. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al.**
Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID19).
Clin Infect Dis 2020 ; 71 : 778-85.
- 156. Michel NAHON.**
« COVID-19 : mise au point quotidienne – Médecine d’urgence – Urgences médicales ».
Disponible sur : <https://urgences-serveur.fr/covid-19-mise-au-point-quotidienne.html>.

- 157. Raptis C.A., Hammer M.M., Short R.G., Shah A., Bhalla S., Bierhals A.J.**
Chest C.T. and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date.
AJR Am J Roentgenol. 2020;215:839-842.
- 158. Wong H.Y.F., Lam H.Y.S., Fong A.H.-T., Leung S.T., Chin T.W.-Y., Lo C.S.Y.**
Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19.
Radiology. 2020;296:E72-E78.
- 159. Manna S., Wruble J., Maron S.Z., Toussie D., Voutsinas N., Finkelstein M.**
COVID-19: A Multimodality Review of Radiologic Techniques. Clinical Utility, and Imaging Features.
Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2:e200210.
- 160. Rubin G.D., Haramati L.B., Kanne J.P., Schluger N.W., Yim J.-J., Anderson D.J.**
The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society.
Radiology. 2020;296:172-180.
- 161. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al.**
Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China.
N Engl J Med 2020, doi :10.1056/NEJMoa2002032.
- 162. Litmanovich D.E., Chung M., Kirkbride R.R., Kicska G., Kanne J.P.**
Review of Chest Radiograph Findings of COVID-19 Pneumonia and Suggested Reporting Language.
J Thorac Imaging. 2020 Nov 1;35(6):354-360.
- 163. Fang Y., Zhang H., Xie J., Lin M., Ying L., Pang P.**
Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR.
Radiology. 2020;296:E115-E117.
- 164. Simpson S., Kay F.U., Abbara S., Bhalla S., Chung J.H., Chung M.**
Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA.
Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2:e200152.
- 165. Li Y., Xia L.**
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management.
Am J Roentgenol. 2020;214:1280-1286

- 166. Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM).**
Guía básica de indicaciones de pruebas de imagen en la infección COVID-19 (V1. 21/3/2020).
Disponible sur <https://covid19.espacio-seram.com/documentos/d15557ea46abf.pdf>.
- 167. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A.**
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients.
AJR Am J Roentgenol 2020;215:87-93. doi: 10.2214/AJR.20.23034.
- 168. Li J, Yan R, Zhai Y, Qi X, Lei J.**
Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a comprehensive review.
Diagn Interv Radiol 2021;27:621-32. doi: 10.5152/dir.2020.20212.
- 169. Bernheim A., Mei X., Huang M., Yang Y., Fayad Z.A., Zhang N.**
Chest C.T. findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): Relationship to duration of infection.
Radiology. 2020;295:200463.
- 170. Pan F., Ye T., Sun P., Gui S., Liang B., Li L.**
Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
Radiology. 2020;295:715-721.
- 171. Wang Y., Dong C., Hu Y., Li C., Ren Q., Zhang X.**
Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study.
Radiology. 2020;296:E55-E64.
- 172. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al.**
Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.
Lancet Infect Dis. 2020;20(4):425-434.
- 173. K.-C. Liu, P. Xu, W.-F. Lv, X.-H. Qiu, J.-L. Yao, J.-F. Gu, et al.**
Manifestations CT de la maladie à coronavirus-2019 : une analyse rétrospective de 73 cas selon la gravité de la maladie.
Eur J Radiol, 126 (2020), p. 108941

- 174. Li M.**
Chest CT features and their role in COVID-19.
Radiol Infect Dis. 2020 Jun;7(2):51-54. doi: 10.1016/j.jrid.2020.04.001.
- 175. Wang YC, Luo H, Liu S, Huang S, Zhou Z, Yu Q, et al.**
Dynamic evolution of COVID-19 on chest computed tomography: experience from Jiangsu Province of China.
Eur Radiol. 2020 Nov;30(11):6194-6203.
- 176. Coopersmith CM, Antonelli M, Bauer SR, Deutschman CS, Evans LE, Ferrer R, et al.**
The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness.
Crit Care Med. 2021 Apr 1;49(4):598-622. doi: 10.1097/CCM.0000000000004895.
- 177. PK/PD of Anti-Infectives Study Group (EPASG) of the European Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases (ESCMID).**
Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Antiviral Agents Used to Treat SARS-CoV-2 and Their Potential Interaction with Drugs and Other Supportive Measures: A Comprehensive Review by the PK/PD of Anti-Infectives Study Group of the European Society of Antimicrobial Agents.
Clin Pharmacokinet. 2020 Oct;59(10):1195-1216.
- 178. Morrisette T, Lodise TP, Scheetz MH, Goswami S, Pogue JM, Rybak MJ.**
The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Hydroxychloroquine and Dose Selection for COVID-19: Putting the Cart Before the Horse.
Infect Dis Ther. 2020 Sep;9(3):561-572. doi: 10.1007/s40121-020-00325-2.
- 179. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A.**
Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature.
Diabetes Metab Syndr. 2021 Nov-Dec;15(6):102329.
- 180. MOVE-OUT Study Group.**
Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients.
N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.
- 181. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G.**
Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.
Cell Res. 2020 Mar;30(3):269-271

- 182. ACTT-1 Study Group Members.**
Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report.
N Engl J Med. 2020 Nov 05;383(19):1813–1826.
- 183. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al.**
Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19.
N Engl J Med. 2020 Nov 05;383(19):1827–1837.
- 184. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Malhotra P, et al.**
Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial.
JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048–1057.
- 185. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al.**
A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.
N Engl J Med. 2020 May 07;382(19):1787–1799.
- 186. Mahase E.**
Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports.
BMJ. 2021 Nov 08;375:n2713.
- 187. Savarino Andrea, Di Trani Livia, Donatelli Isabella, Cauda Roberto, Cassone Antonio.**
New insights into the antiviral effects of chloroquine.
Lancet. Infect. Dis. 2006;6(2):67–69. doi: 10.1016/S1473–3099(06)70361–9.
- 188. Gao J, Tian Z, Yang X.**
Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.
Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72–73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
- 189. Zhang R, Mylonakis E.**
In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon β -1a differed from standard care for in-hospital mortality.
Ann Intern Med. 2021 Feb;174(2):JC17
- 190. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al.**
A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19.
N Engl J Med. 2020 Aug 06;383(6):517–525.

- 191. BCN-PEP-CoV2 Research Group.**
A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19.
N Engl J Med. 2021 Feb 04;384(5):417-427.
- 192. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al.**
Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.
Int. J. Antimicrob. Agents. 2020;56(1):105949.
- 193. Bessière F, Rocca H, Delinière A, Charrière R, Chevalier P, Argaud L, Cour M.**
Assessment of QT intervals in a case series of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit.
JAMA Cardiol. 2020;5(9):1067. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1787
- 194. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al.**
Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
JAMA Cardiol. 2020;5(9):1036. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834.
- 195. Addi R.A., Benksim A., Amine M., Cherkaoui M.**
African exemplary steps in fighting against COVID-19: A Moroccan example.
Pharmacol. Life Sci. 2020;9(6) 6-119:1-7.
- 196. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM.**
The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro.
Antiviral Res. 2020 Jun;178:104787
- 197. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al.**
Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial.
JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1426-1435.
- 198. Oestereich L., Lüdtke A., Wurr S., Rieger T., Muñoz-Fontela C., Günther S.**
Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model.
Antiviral Res. 2014;105:17-21.
- 199. De Clercq E.**
New Nucleoside Analogues for the Treatment of Hemorrhagic Fever Virus Infections.
Chemistry-An Asian Journal. 2019;14(22):3962-8.

- 200. Bosaeed M, Alharbi A, Mahmoud E, Alrehily S, Bahlaq M, Gaifer Z, et al.**
Efficacy of favipiravir in adults with mild COVID-19: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled clinical trial.
Clin Microbiol Infect. 2022 Apr;28(4):602-608. doi: 10.1016/j.cmi.2021.12.026.
- 201. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al.**
Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients.
Mayo Clin Proc. 2020 Sep;95(9):1888-1897.
- 202. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al.**
Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience.
MedRxiv. 2020 Aug 12:2020.08.12.20169359.
- 203. PlasmAr Study Group.**
A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia.
N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):619-629.
- 204. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al.**
Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial.
JAMA. 2020 Aug 04;324(5):460-470.
- 205. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators.**
Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial).
BMJ. 2020 Oct 22;371:m3939.
- 206. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al.**
REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters.
Science. 2020 Nov 27;370(6520):1110-1115.
- 207. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al.**
REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19.
N Engl J Med. 2021 Jan 21;384(3):238-251.
- 208. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al.**
Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial.
JAMA. 2021 Feb 16;325(7):632-644

209. Public Health Emergency.

Bamlanivimab/etesevimab.

Disponible sur : <https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/Bamlanivimab-etesevimab/Pages/default.aspx>.

210. Food and Drug Administration.

Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of sotrovimab.

Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/149534/download>.

211. COMET-ICE Investigators.

Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab.

N Engl J Med. 2021 Nov 18;385(21):1941-1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934.

212. RECOVERY Collaborative Group.

Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19.

N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704.

213. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al.

Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial.

JAMA. 2020;324(13):1307-1316.

214. Yuen CK, Lam JY, Wong WM, Mak LF, Wang X, Chu H, et al.

SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists.

Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):1418-1428

215. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al.

Inhaled Interferon Beta COVID-19 Study Group. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.

Lancet Respir Med. 2021 Feb;9(2):196-206.

216. Seyfi S, Latifi K, Amri Male P, Sadeghi Haddad Zavareh M, Ezoji K, Mohammadnia-Afrozi M.

Comparing the outcomes of treatment with INF- β 1-a (interferon beta-1a) and IFN- β 1-b (interferon beta-1b) among COVID-19 inpatients.

Int Immunopharmacol. 2021 Dec;101(Pt B):108241. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108241.

217. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al.

Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior Phase III trial.

Crit Care Med. 2016;44(2):275-281.

- 218. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E.**
Continuous intravenous anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome.
ACR Open Rheumatol. 2020;2(5):276–282.
- 219. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al.**
Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study.
Lancet Rheumatol. 2020 Jul;2(7):e393–e400
- 220. National Institutes of Health.**
COVID-19 Treatment Guidelines Interleukin-1 Inhibitors Disponible sur :
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-1-inhibitors/>.
- 221. Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT.**
Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells.
J Virol. 2009;83(7):3039–3048.
- 222. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG.**
Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness.
Lancet Respir Med 2021;9:643–54
- 223. RECOVERY Collaborative Group.**
Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial.
Lancet 2021;397:1637–45. doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- 224. EMAP-CAP Investigators.**
Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19.
N Engl J Med 2021;384:1491–502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
- 225. Stebbing J, Krishnan V, de Bono S, Ottaviani S, Casalini G, Richardson PJ, et al.**
Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients.
EMBO Mol Med 2020;12:e12697.
- 226. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al.**
Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.
Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):e30–e31.

- 227. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, Tucker C, Oechsle O, Smith D, Richardson P.**
COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.
Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):400–402.
- 228. RECOVERY Collaborative Group.**
Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis.
Lancet. 2022;400(10349):359–368.
- 229. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.**
Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled Phase 3 trial.
Lancet Respir Med. 2021;9(12):1407–1418.
- 230. STOP-COVID Trial Investigators.**
Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia.
N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):406–415. doi: 10.1056/NEJMoa2101643.
- 231. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé.**
Coronavirus : le paracétamol reste le premier choix en cas de fièvre et de douleur. – AFMPS – 16/03/2020.
Disponible sur :
https://www.afmps.be/fr/news/coronavirus_le_paracetamol_reste_le_premier_choix_en_cas_de_fievre_et_de_douleur.
- 232. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.**
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves.
Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>.
- 233. Moretto F, Sixt T, Abdallahoui M, Devilliers H, Chavanet P, Catherine F, Piroth L.**
Intérêt des antibiotiques au cours de la COVID-19.
Med Mal Infect. 2020 Sep;50(6):S93. French. doi: 10.1016/j.medmal.2020.06.188.
- 234. World Health Organization.**
Clinical management of COVID-19 : Living guideline, 23 June 2022
Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2022-1>.

- 235. Sophie Susen, Charles Ambroise Tacquard, Alexandre Godon, Alexandre Mansour, Delphine Garrigue, Philippe Nguyen, et al.**
Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase.
Disponible sur : <https://sfar.org/download/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-lhemostase/>
- 236. L'Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, Mancebo J, Brochard L.**
Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury.
Am J Respir Crit Care Med. 2005 Nov 1;172(9):1112-8. doi: 10.1164/rccm.200402-226OC.
- 237. HiFlo-Covid Investigators.**
Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial.
JAMA. 2021 Dec 7;326(21):2161-2171. doi: 10.1001/jama.2021.20714.
- 238. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA.**
The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis.
Am J Emerg Med. 2018 Feb;36(2):226-233.
- 239. National Institutes of Health.**
Oxygenation and Ventilation for Adults.
Disponible sur : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/critical-care-for-adults/oxygenation-and-ventilation-for-adults/>.
- 240. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, Gin T, Chan MTV.**
Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks.
Eur Respir J. 2019 Apr 11;53(4):1802339. doi: 10.1183/13993003.02339-2018.
- 241. M. Ferrer, A. Esquinas, M. Leon, G. Gonzalez, A. Alarcon, et A. Torres.**
Noninvasive Ventilation in Severe Hypoxemic Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial.
Am. J. Respir. Crit. Care Med., vol. 168, no 12, p. 1438-1444, 2003.

- 242. Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O.**
Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study.
Crit Care. 2006;10(3):R79. doi: 10.1186/cc4923.
- 243. 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, vol. 395, no 10229, p. 1054-1062, 2020.
- 244. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al.**
Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.
JAMA Intern Med. 2020 Jul 1;180(7):934-943.
- 245. COVID-ICU Gemelli Study Group.**
Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial.
JAMA. 2021 May 4;325(17):1731-1743. doi: 10.1001/jama.2021.4682.
- 246. Ministère de la santé du Maroc.**
Nutrition durant la période du Covid-19 - guide de questions réponses à l'usage des professionnels de la santé.
Disponible sur : <https://www.sante.gov.ma/Publications/Guides-Manuels/Documents/2020/GUIDE%20DE%20NUTRITION%20DURANT%20LA%20PANDEMIE%20DE%20COVID%2019.pdf>.
- 247. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J.**
Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19.
Nutrients 2020;12(8):2358
- 248. Aranow C.**
Vitamin D and the immune system.
J Investig Med.2011;59(6):881-886.
- 249. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al.**
Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data.
BMJ. 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.

- 250. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Kelly D, et al.**
Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity.
Clin Endocrinol. 2020;93:508-511. doi: 10.1111/cen.14276.
- 251. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al.**
Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial.
JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1053-1060. doi: 10.1001/jama.2020.26848.
- 252. Carr AC, Maggini S.**
Vitamin C and immune function.
Nutrients. 2017;9(11):1211. doi: 10.3390/nu9111211.
- 253. Hemilä H, Chalker E.**
Vitamin C for preventing and treating the common cold.
Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
- 254. Carr AC.**
Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent meta-analyses.
Crit Care. 2019;23(1):265. doi: 10.1186/s13054-019-2538-y.
- 255. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al.**
Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID A to Z randomized clinical trial.
JAMA Netw Open. 2021;4(2):e210369
- 256. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ.**
Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture.
PLoS Pathog. 2010 Nov 4;6(11):e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176.
- 257. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J.**
Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results.
Jama 2020 Sep 1;3(9):e2019722. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722
- 258. Abd-Elsalam S, Soliman S, Esmail ES, Khalaf M, Mostafa EF, Medhat MA, et al.**
Do Zinc Supplements Enhance the Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine?: a Randomized, Multicenter Trial.
Biol Trace Elem Res. 2021 Oct;199(10):3642-3646.

259. National Institutes of Health.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines.

Disponible sur :

<https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>.

260. World Health Organization.

Clinical management of COVID-19: living guideline, 23 June 2022.

Disponible sur : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2022-1>.

261. World Health Organization (WHO).

Therapeutics and COVID-19: living guideline.

Disponible sur : <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>.

262. Agarwal A, Rochweg B, Lamontagne F.

Update to living WHO guideline on drugs for covid-19.

BMJ. 2022 Apr 21;377:o1005.

263. National Institute for Health and Care Excellence.

COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19.

Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-5103553326>.

264. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al.

Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Crit Care Med. 2020 Jun;48(6):e440-e469

265. Ministère de la Santé et de la Protection social Maroc.

COVID-19 et infection au SARS-CoV-2 3ème mise à jour Version Janvier 2022 Manuel de procédures de Veille et de Riposte.

Disponible sur : https://www.sante.gov.ma/PublishingImages/2022/Manuel-Proc%C3%A9dures_version%20prefinale.pdf.

266. Site Officiel de l'UNICEF.

Tout savoir sur le lavage des mains pour vous protéger de la maladie à coronavirus (covid19).

Disponible sur : <https://www.unicef.org/fr/coronavirus/tout-savoir-sur-le-lavage-des-mains-pour-vous-protger-de-la-maladie-a-coronavirus-covid-19>.

267. Site officiel de l'INRS – Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail.

Masques de protection respiratoire et risques biologiques.

Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/biologiques/faq-masque-protection-respiratoire.html>.

268. El Bahri.L.

Covid-19 et système cardiovasculaire.

Thèse pour le Doctorat de médecine – faculté de médecine Mohamed V de Rabat. 2021.

269. American Academy of Ophthalmology.

Eye Care During COVID-19: Masks, Vaccines and Procedures. 2021.

Disponible sur: <https://www.aaopt.org/eye-health/tips-prevention/coronavirus-covid19-eye-infection-pinkeye/>.

270. Centers for Disease Control and Prevention CDC.

COVID-19 and Your Health [Internet].

Disponible sur : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/index.html>.

271. Lewnard JA, Lo NC.

Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19.

Lancet Infect Dis 2020;20:631-3. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30190-0.

272. Islam N, Sharp SJ, Chowell G, Shabnam S, Kawachi I, Lacey B, et al.

Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries.

The BMJ 2020;370:m2743. doi: 10.1136/bmj.m2743.

273. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al.

Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China.

JAMA 2020;323:1-9.

274. CDC Centers for Disease Control and Prevention.

Healthcare Workers: Information on COVID-19.

Disponible sur : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/index.html>.

275. World Health Organization.

Preventing and managing COVID-19 across long-term care services: Web annex [Internet].

Disponible sur : https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-Long-term_Care-2020.1.

- 276. Denny TN, Andrews L, Bonsignori M, Cavanaugh K, Datto MB, Deckard A, et al.**
Implementation of a Pooled Surveillance Testing Program for Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections on a College Campus – Duke University, Durham, North Carolina, August 2–October 11, 2020.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 20 nov 2020;69(46):1743- 7.
- 277. Paltiel AD, Zheng A, Walensky RP.**
Assessment of SARS-CoV-2 Screening Strategies to Permit the Safe Reopening of College Campuses in the United States.
JAMA Netw Open. 1 juill 2020;3(7):e2016818.
- 278. Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, et al.**
Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening.
Sci Adv. janv 2021;7(1):eabd5393.
- 279. Revollo B, Blanco I, Soler P, Toro J, Izquierdo-Useros N, Puig J, et al.**
Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomised controlled trial.
Lancet Infect Dis. oct 2021;21(10):1365- 72.
- 280. Lawes-Wickwar S, Ghio D, Tang MY, Keyworth C, Stanescu S, Westbrook J, et al.**
A Rapid Systematic Review of Public Responses to Health Messages Encouraging Vaccination against Infectious Diseases in a Pandemic or Epidemic.
Vaccines 2021;9:72.
- 281. Doroftei B, Ciobica A, Ilie O-D, Maftei R, Ilea C.**
Mini-Review Discussing the Reliability and Efficiency of COVID-19 Vaccines.
Diagn Basel Switz 2021;11:579
- 282. Plotkin, S.**
History of vaccination.
Proc. Natl Acad. Sci. 2014, 111 (2014), pp. 12283–12287. n.d.
- 283. Autran B, Launay O, Floret D.**
Vaccinations.
EMC- Maladies infectieuses. 2016, 13, pp. 1–14. n.d.
- 284. Faure S.**
Vaccins (1/2). Actualités Pharmaceutiques.
EMC- Maladies infectieuses. 2013, 52(527), pp. 57–60. n.d

- 285. Keshavarz M, Mirzaei H, Salemi M, Momeni F, Mousavi MJ, Sadeghalvad M, et al.**
Influenza vaccine: Where are we and where do we go?
Rev Med Virol 2019;29:e2014. doi: 10.1002/rmv.2014.
- 286. Milligan ID, Gibani MM, Sewell R, Clutterbuck EA, Campbell D, Plested E, et al.**
Safety and Immunogenicity of Novel Adenovirus Type 26- and Modified Vaccinia Ankara-
Vectored Ebola Vaccines: A Randomized Clinical Trial.
JAMA 2016;315:1610-23. doi: 10.1001/jama.2016.4218.
- 287. Liu MA.**
A Comparison of Plasmid DNA and mRNA as Vaccine Technologies.
Vaccines 2019;7:E37. doi: 10.3390/vaccines7020037.
- 288. Hassine IH, Gharbi J, Hamrita B, Almalki MA, Rodríguez JF, Ben M'hadheb M.**
Characterization of Coxsackievirus B4 virus-like particles VLP produced by the
recombinant baculovirus-insect cell system expressing the major capsid protein.
Mol Biol Rep 2020;47:2835-43. doi: 10.1007/s11033-020-05333-6.
- 289. History of Vaccines.**
Vaccine Development, Testing, and Regulation .
Disponible sur: [https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-
developmenttesting-and-regulation](https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-developmenttesting-and-regulation).
- 290. Du L., He Y., Zhou Y., Liu S., Zheng B.-J., Jiang S.**
The spike protein of SARS-CoV-a target for vaccine and therapeutic development.
Nat Rev Microbiol. 2009;7:226-236.
- 291. Wang Q., Wong G., Lu G., Yan J., Gao G.F.**
MERS-CoV spike protein: targets for vaccines and therapeutics.
Antiviral Res. 2016;133:165-177.
- 292. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.-L., Abiona O.**
Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.
Science. 2020;367:1260-1263.
- 293. Wang N., Shang J., Jiang S., Du L.**
Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses.
Front Microbiol. 2020;11:298.

- 294. Tian X., Li C., Huang A., Xia S., Lu S., Shi Z.**
Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody.
Emerg Microbes Infect. 2020;9:382-385
- 295. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanessian E, Kranz L M, Vormehr M, et al.**
BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans.
Nature. 2021. 595, pp. 572-577. n.d.
- 296. Frencck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al.**
Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents.
NEJM. 2021, 385, pp. 239-250. n.d.
- 297. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.**
Comirnaty (Pfizer & BioNTech).
Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableauvaccin/comirnaty-pfizer-biontech>.
- 298. Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al.**
Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine.
NEJM. 2020 383(27), pp. 2603-2615. n.d.
- 299. Flanagan, K.L., MacIntyre, C.R., McIntyre, P.B., Nelson, M.R.**
SARS-CoV-2 Vaccines : Where Are We Now?
J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2021. n.d.
- 300. Jackson L A, Anderson E J, Rouphael N G, Roberts P C, Makhene M, Coler R N, et al.**
An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report.
NEJM. 2020, 383, pp. 1920-1931. n.d.
- 301. Y Zhang, G Zeng, H Pan, C Li, Y Hu, K Chu, et al.**
Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial.
Lancet Infect Dis. 2021, 21, pp. 181-192. n.d.
- 302. Organisation mondiale de la santé.**
Vaccin contre la COVID-19 (cellule Vero), inactivé, CoronaVac®. 2021.
Disponible sur : <https://www.who.int/fr/publications/m/item/sinovac-coronavac-vero-cell---inactivated-covid-19-vaccine>.

- 303. Z Wu, Y Hu, M Xu, Z Chen, W Yang, Z Jiang, et al.**
Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (CoronaVac) in Healthy Adults Aged 60 Years and Older: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1/2 Clinical Trial.
Lancet Infect Dis. 2021, 21(6), pp. 803-812. n.d.
- 304. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al.**
Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK.
The Lancet, 2021, 397(10269), pp. 99-111. n.d.
- 305. Folegatti PM., Ewer K J., Aley PK., Angus B, Becke, S BelijRammerstorfer S.**
Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, singleblind, randomised controlled trial.
The Lancet. 2020, 396(10249), pp. 467- 478. n.d
- 306. World Health Organization.**
Statement on AstraZeneca COVID-19 vaccine safety signals. 2021.
Disponible sur : <https://www.who.int/news/item/17-03-2021-who-statement-onastrazeneca-covid-19-vaccine-safety-signals>.
- 307. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al.**
Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26. COV2. S Covid-19 vaccine.
NEJM. 2021, 384(19), pp. 1824-1835. n.d.
- 308. Organisation mondiale de la santé.**
Recommandations provisoires pour l'utilisation du vaccin anti-COVID-19 Ad26.COV2.S de Janssen. 2021.
Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340654>.)
- 309. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al.**
Safety and efficacy of single-dose Ad26. COV2. S vaccine against Covid-19.
NEJM. 2021, 384(23), pp. 2187-2201. n.d.
- 310. Sputnik Vaccine.**
À propos de SputnikV. 2021.
Disponible sur : <https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>.
- 311. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV.**
Safety and Efficacy of an RAd26 and RAd5 Vector-Based Heterologous Prime-Boost COVID-19 Vaccine: An Interim Analysis of a Randomised Controlled Phase 3 Trial in Russia.
The Lancet. 2021, 397 (10275), pp. 671-681. n.d.

312. World Health Organization.

COVID-19 vaccine tracker and landscape.

Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

313. World Health Organization.

COVID-19 Vaccines with WHO Emergency Use Listing. 2022.

Disponible sur : <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/vaccinescovid-19-vaccine-eul-issued>.

314. Ministère de la Santé Maroc.

Stratégie nationale de vaccination contre la COVID-19.

Disponible sur : <https://www.sante.gov.ma/>.

315. Our World in Data.

Share of people who completed the initial COVID-19 vaccination protocol.

Disponible sur : <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>.

316. Ministère de la Santé Maroc.

Portail de la campagne de vaccination contre le corona virus Ministère de la Santé et de la Protection sociale.

Disponible sur : <https://www.liqahcorona.ma/fr/page-je-minforme-sur-le-vaccin>.

317. Ministère de la Santé Maroc.

Portail Jawaz Asseha Ministère de la Santé et de la Protection social

Disponible sur : <https://jawaz-essaha.com/>.

318. World Health Organization.

COVAX Working for global equitable access to COVID-19 vaccines. 2022.

Disponible sur : <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax>.

319. Butt AA, Yan P, Shaikh OS, Mayr FB.

Outcomes among patients with breakthrough SARS-CoV-2 infection after vaccination in a high-risk national population.

EClinicalMedicine. 2021 Aug 28;40:101117. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101117.

320. Seo WJ, Kang J, Kang HK, Park SH, Koo HK, Park HK, et al.

Impact of prior vaccination on clinical outcomes of patients with COVID-19.

Emerging Microbes & Infections, 11:1, 1316-1324.

- 321. Butt AA, Dargham SR, Chemaitelly H, Al Khal A, Tang P, Hasan MR, et al.**
Severity of Illness in Persons Infected With the SARS-CoV-2 Delta Variant vs Beta Variant in Qatar.
JAMA Intern Med. 2022 Feb 1;182(2):197–205. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.7949.
- 322. AlBahrani S, AlBarrak A, Al-Musawi T, AlGubaisi NA, Almalki M, Hakami FH, et al.**
COVID-19 vaccine had a significant positive impact on patients with SARS-COV-2 during the third (Omicron) wave in Saudi Arabia.
J Infect Public Health. 2022 Sep 21;15(11):1169–1174. doi: 10.1016/j.jiph.2022.09.005.
- 323. Butt AA, Dargham SR, Tang P, Chemaitelly H, Hasan MR, Coyle PV, et al.**
COVID-19 disease severity in persons infected with the Omicron variant compared with the Delta variant in Qatar.
J Glob Health. 2022 Jul 6;12:05032. doi: 10.7189/jogh.12.05032.
- 324. Skowronski DM, Febriani Y, Ouakki M, Setayeshgar S, El Adam S, Zou M, et al.**
Two-dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test-negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada.
Clin Infect Dis. 2022 Apr 19:ciac290. doi: 10.1093/cid/ciac290.
- 325. Zhang Y, Belayachi J, Yang Y, Fu Q, Rodewald L, Li H, et al.**
Real-world study of the effectiveness of BBIBP-CorV (Sinopharm) COVID-19 vaccine in the Kingdom of Morocco.
BMC Public Health. 2022 Aug 20;22(1):1584. doi: 10.1186/s12889-022-14016-9.
- 326. Wu D, Zhang Y, Tang L, Wang F, Ye Y, Ma C, et al.**
Effectiveness of Inactivated COVID-19 Vaccines Against Symptomatic, Pneumonia, and Severe Disease Caused by the Delta Variant: Real World Study and Evidence – China, 2021.
China CDC Wkly. 2022 Jan 28;4(4):57–65. doi: 10.46234/ccdcw2022.009.
- 327. Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, et al.**
Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions – United States, March–August 2021.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Sep 24;70(38):1337–1343. doi: 10.15585/mmwr.mm7038e1.
- 328. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker LG, Gray G.**
Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa.
N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):494–496. doi: 10.1056/NEJMc2119270.

- 329. Šmíd M, Berek L, Příbylová L, Májek O, Pavlík T, Jarkovský J, Weiner J, Barusová T, Trnka J.**
Protection by Vaccines and Previous Infection Against the Omicron Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.
J Infect Dis. 2022 Oct 17;226(8):1385–1390. doi: 10.1093/infdis/jiac161.
- 330. Acuti Martellucci C, Flacco ME, Soldato G, Di Martino G, Carota R, Caponetti A, Manzoli L.**
Effectiveness of COVID-19 Vaccines in the General Population of an Italian Region before and during the Omicron Wave.
Vaccines (Basel). 2022 Apr 22;10(5):662. doi: 10.3390/vaccines10050662.
- 331. Buchan SA, Chung H, Brown KA, Austin PC, Fell DB, Gubbay JB, et al.**
Estimated Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against Omicron or Delta Symptomatic Infection and Severe Outcomes.
JAMA Netw Open. 2022 Sep 1;5(9):e2232760.
- 332. Tenforde MW, Patel MM, Ginde AA, Douin DJ, Talbot HK, Casey JD, et al.**
Effectiveness of SARS-CoV-2 mRNA Vaccines for Preventing Covid-19 Hospitalizations in the United States.
MedRxiv. 2021 Jul 8:2021.07.08.21259776.

قَسَمِ الطَّبِيبِ



أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرِاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

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

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

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

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

تطور مرض كوفيد 19 حسب الحالة التطعيمية خلال الموجة الوبائية الثالثة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/11/23
من طرف

السيد محمد صافر

المزداد في 24 فبراير 1997 بالصويرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

كوفيد-19 - سارس-كوف-2 - تطور - حدة - تلقيح - فعالية

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

{

م. الزياني

أستاذ الطب الباطني

ح. قصف

أستاذ الطب الباطني

س. القدوري

أستاذ الطب الباطني

ه. جناح

أستاذ طب الأمراض الصدرية

السيد

السيد

السيد

السيد