



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

Année 2024

Thèse N° 333

Corticothérapie et covid 19 : Expérience de l'hôpital Militaire Avicenne

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/12/2024

PAR

Mlle. Merieme Boutazzazt

Née Le 18 Juillet 1995 à Béni Mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Covid 19 - SARS-CoV-2-Maroc - traitement-corticothérapie

JURY

Mr . **H.QACIF**

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

Mr . **M.BADAOU**

Professeur de Médecine Interne

RAPPORTEUR

Mr . **Y.ELKAMOUNI**

Professeur de Microbiologie-Virologie

Mr . **Z.CHAHBI**

Professeur de médecine interne

Mr . **H.JANAH**

Professeur de pneumo-phtisiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR
Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen Chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAOUI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

| N° | Nom et Prénom | Cadre | Spécialité |
|-----------|------------------------|--------------|-------------------------|
| 01 | ZOUHAIR Said (DOYEN) | P.E.S | Microbiologie |
| 02 | CHOULLI Mohamed Khaled | P.E.S | Neuro pharmacologie |
| 03 | KHATOURI Ali | P.E.S | Cardiologie |
| 04 | NIAMANE Radouane | P.E.S | Rhumatologie |
| 05 | AIT BENALI Said | P.E.S | Neurochirurgie |
| 06 | KRATI Khadija | P.E.S | Gastro-entérologie |
| 07 | SOUMMANI Abderraouf | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 08 | RAJI Abdelaziz | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 09 | KISSANI Najib | P.E.S | Neurologie |
| 10 | SARF Ismail | P.E.S | Urologie |
| 11 | MOUTAOUAKIL Abdeljalil | P.E.S | Ophtalmologie |
| 12 | AMAL Said | P.E.S | Dermatologie |

| | | | |
|----|-------------------|-------|-------------------------------------------|
| 13 | ESSAADOUNI Lamiaa | P.E.S | Médecine interne |
| 14 | MANSOURI Nadia | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 15 | MOUTAJ Redouane | P.E.S | Parasitologie |

| | | | |
|----|-------------------------------|-------|-----------------------------|
| 16 | AMMAR Haddou | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 17 | BOUSKRAOUI Mohammed | P.E.S | Pédiatrie |
| 18 | CHAKOUR Mohammed | P.E.S | Hématologie biologique |
| 19 | EL FEZZAZI Redouane | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 20 | YOUNOUS Said | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 21 | BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan | P.E.S | Chirurgie générale |
| 22 | ASMOUKI Hamid | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 23 | BOUMZEBRA Drissi | P.E.S | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 24 | CHELLAK Saliha | P.E.S | Biochimie-chimie |
| 25 | LOUZI Abdelouahed | P.E.S | Chirurgie-générale |
| 26 | AIT-SAB Imane | P.E.S | Pédiatrie |
| 27 | GHANNANE Houssine | P.E.S | Neurochirurgie |
| 28 | ABOULFALAH Abderrahim | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 29 | OULAD SAIAD Mohamed | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 30 | DAHAMI Zakaria | P.E.S | Urologie |
| 31 | EL HATTAOUI Mustapha | P.E.S | Cardiologie |
| 32 | ELFIKRI Abdelghani | P.E.S | Radiologie |
| 33 | KAMILI El Ouafi El Aouni | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 34 | MAOULAININE Fadl mrabih rabou | P.E.S | Pédiatrie (Néonatalogie) |
| 35 | MATRANE Aboubakr | P.E.S | Médecine nucléaire |
| 36 | AIT AMEUR Mustapha | P.E.S | Hématologie biologique |
| 37 | AMINE Mohamed | P.E.S | Epidémiologie clinique |

| | | | |
|----|---------------------------------|-------|------------------------|
| 38 | EL ADIB Ahmed Rhassane | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 39 | ADMOU Brahim | P.E.S | Immunologie |
| 40 | CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat | P.E.S | Radiologie |
| 41 | TASSI Noura | P.E.S | Maladies infectieuses |
| 42 | MANOUDI Fatiha | P.E.S | Psychiatrie |
| 43 | BOURROUS Monir | P.E.S | Pédiatrie |
| 44 | NEJMI Hicham | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 45 | LAOUAD Inass | P.E.S | Néphrologie |
| 46 | EL HOUDZI Jamila | P.E.S | Pédiatrie |

| | | | |
|----|----------------------|-------|-----------------------------------------|
| 47 | FOURAJI Karima | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 48 | ARSALANE Lamiae | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 49 | BOUKHIRA Abderrahman | P.E.S | Biochimie-chimie |
| 50 | KHALLOUKI Mohammed | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 51 | BSISS Mohammed Aziz | P.E.S | Biophysique |
| 52 | EL OMRANI Abdelhamid | P.E.S | Radiothérapie |
| 53 | SORAA Nabila | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 54 | KHOUCANI Mouna | P.E.S | Radiothérapie |
| 55 | JALAL Hicham | P.E.S | Radiologie |
| 56 | OUALI IDRISSE Mariem | P.E.S | Radiologie |
| 57 | ZAHLANE Mouna | P.E.S | Médecine interne |
| 58 | BENJILALI Laila | P.E.S | Médecine interne |
| 59 | NARJIS Youssef | P.E.S | Chirurgie générale |
| 60 | RABBANI Khalid | P.E.S | Chirurgie générale |
| 61 | HAJJI Ibtissam | P.E.S | Ophtalmologie |
| 62 | EL ANSARI Nawal | P.E.S | Endocrinologie et maladies métaboliques |

| | | | |
|----|------------------------|-------|-------------------------------------------|
| 63 | ABOU EL HASSAN Taoufik | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 64 | SAMLANI Zouhour | P.E.S | Gastro-entérologie |
| 65 | LAGHMARI Mehdi | P.E.S | Neurochirurgie |
| 66 | ABOUSSAIR Nisrine | P.E.S | Génétique |
| 67 | BENCHAMKHA Yassine | P.E.S | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 68 | CHAFIK Rachid | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 69 | MADHAR Si Mohamed | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 70 | EL HAOURY Hanane | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 71 | ABKARI Imad | P.E.S | Traumato-orthopédie |
| 72 | EL BOUIHI Mohamed | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 73 | LAKMICHY Mohamed Amine | P.E.S | Urologie |
| 74 | AGHOUTANE El Mouhtadi | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 75 | HOCAR Ouafa | P.E.S | Dermatologie |
| 76 | EL KARIMI Saloua | P.E.S | Cardiologie |
| 77 | EL BOUCHTI Imane | P.E.S | Rhumatologie |

| | | | |
|----|----------------------|-------|-----------------------------------|
| 78 | AMRO Lamyae | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 79 | ZYANI Mohammad | P.E.S | Médecine interne |
| 80 | QACIF Hassan | P.E.S | Médecine interne |
| 81 | BEN DRISS Laila | P.E.S | Cardiologie |
| 82 | MOUFID Kamal | P.E.S | Urologie |
| 83 | QAMOUSS Youssef | P.E.S | Anesthésie réanimation |
| 84 | EL BARNI Rachid | P.E.S | Chirurgie générale |
| 85 | KRIET Mohamed | P.E.S | Ophtalmologie |
| 86 | BOUCHENTOUF Rachid | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 87 | ABOUCHADI Abdeljalil | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo |

| | | | |
|-----|--------------------------|-------|-----------------------------------------|
| | | | faciale |
| 88 | BASRAOUI Dounia | P.E.S | Radiologie |
| 89 | RAIS Hanane | P.E.S | Anatomie Pathologique |
| 90 | BELKHOUS Ahlam | P.E.S | Rhumatologie |
| 91 | ZAOUI Sanaa | P.E.S | Pharmacologie |
| 92 | MSOUGAR Yassine | P.E.S | Chirurgie thoracique |
| 93 | EL MGHARI TABIB Ghizlane | P.E.S | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 94 | DRAISS Ghizlane | P.E.S | Pédiatrie |
| 95 | EL IDRISSE SLITINE Nadia | P.E.S | Pédiatrie |
| 96 | RADA Noureddine | P.E.S | Pédiatrie |
| 97 | BOURRAHOUS Aicha | P.E.S | Pédiatrie |
| 98 | MOUAFK Youssef | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 99 | ZIADI Amra | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 100 | ANIBA Khalid | P.E.S | Neurochirurgie |
| 101 | TAZI Mohamed Ilias | P.E.S | Hématologie clinique |
| 102 | ROCHDI Youssef | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 103 | FADILI Wafaa | P.E.S | Néphrologie |
| 104 | ADALI Imane | P.E.S | Psychiatrie |
| 105 | ZAHLANE Kawtar | P.E.S | Microbiologie- virologie |
| 106 | LOUHAB Nisrine | P.E.S | Neurologie |
| 107 | HAROU Karam | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 108 | BASSIR Ahlam | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |

| | | | |
|-----|------------------|-------|-------------------------|
| 109 | BOUKHANNI Lahcen | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
|-----|------------------|-------|-------------------------|

| | | | |
|-----|--------------------------|-------|-------------------------------------------|
| 110 | FAKHIR Bouchra | P.E.S | Gynécologie-obstétrique |
| 111 | BENHIMA Mohamed Amine | P.E.S | Traumatologie-orthopédie |
| 112 | HACHIMI Abdelhamid | P.E.S | Réanimation médicale |
| 113 | EL KHAYARI Mina | P.E.S | Réanimation médicale |
| 114 | AISSAOUI Younes | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 115 | BAIZRI Hicham | P.E.S | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 116 | ATMANE El Mehdi | P.E.S | Radiologie |
| 117 | EL AMRANI Moulay Driss | P.E.S | Anatomie |
| 118 | BELBARAKA Rhizlane | P.E.S | Oncologie médicale |
| 119 | ALJ Soumaya | P.E.S | Radiologie |
| 120 | OUBAHA Sofia | P.E.S | Physiologie |
| 121 | EL HAOUATI Rachid | P.E.S | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 122 | BENALI Abdeslam | P.E.S | Psychiatrie |
| 123 | MLIHA TOUATI Mohammed | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 124 | MARGAD Omar | P.E.S | Traumatologie-orthopédie |
| 125 | KADDOURI Said | P.E.S | Médecine interne |
| 126 | ZEMRAOUI Nadir | P.E.S | Néphrologie |
| 127 | EL KHADER Ahmed | P.E.S | Chirurgie générale |
| 128 | LAKOUICHMI Mohammed | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 129 | DAROUASSI Youssef | P.E.S | Oto-rhino-laryngologie |
| 130 | BENJELLOUN HARZIMI Amine | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 131 | FAKHRI Anass | P.E.S | Histologie-embryologie cytogénétique |
| 132 | SALAMA Tarik | P.E.S | Chirurgie pédiatrique |
| 133 | CHRAA Mohamed | P.E.S | Physiologie |
| 134 | ZARROUKI Youssef | P.E.S | Anesthésie-réanimation |

| | | | |
|-----|------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------|
| 135 | AIT BATAHAR Salma | P.E.S | Pneumo-phtisiologie |
| 136 | ADARMOUCH Latifa | P.E.S | Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| 137 | BELBACHIR Anass | P.E.S | Anatomie pathologique |
| 138 | HAZMIRI Fatima Ezzahra | P.E.S | Histologie-embyologie cytogénétique |

| | | | |
|-----|---------------------------|-------|-------------------------------------------------|
| 139 | EL KAMOUNI Youssef | P.E.S | Microbiologie-virologie |
| 140 | SERGHINI Issam | P.E.S | Anesthésie-réanimation |
| 141 | EL MEZOUARI El Mostafa | P.E.S | Parasitologie mycologie |
| 142 | ABIR Badreddine | P.E.S | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 143 | GHAZI Mirieme | P.E.S | Rhumatologie |
| 144 | ZIDANE Moulay Abdelfettah | P.E.S | Chirurgie thoracique |
| 145 | LAHKIM Mohammed | P.E.S | Chirurgie générale |
| 146 | MOUHSINE Abdelilah | P.E.S | Radiologie |
| 147 | TOURABI Khalid | P.E.S | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 148 | BELHADJ Ayoub | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 149 | BOUZERDA Abdelmajid | Pr Ag | Cardiologie |
| 150 | ARABI Hafid | Pr Ag | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle |
| 151 | ARSALANE Adil | Pr Ag | Chirurgie thoracique |
| 152 | SEDDIKI Rachid | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 153 | ABDELFETTAH Youness | Pr Ag | Rééducation et réhabilitation fonctionnelle |
| 154 | REBAHI Houssam | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 155 | BENNAOUI Fatiha | Pr Ag | Pédiatrie |
| 156 | ZOUIZRA Zahira | Pr Ag | Chirurgie Cardio-vasculaire |

| | | | |
|-----|------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------|
| 157 | SEBBANI Majda | Pr Ag | Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| 158 | ABDOU Abdessamad | Pr Ag | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 159 | HAMMOUNE Nabil | Pr Ag | Radiologie |
| 160 | ESSADI Ismail | Pr Ag | Oncologie médicale |
| 161 | MESSAOUDI Redouane | Pr Ag | Ophtalmologie |
| 162 | ALJALIL Abdelfattah | Pr Ag | Oto-rhino-laryngologie |
| 163 | LAFFINTI Mahmoud Amine | Pr Ag | Psychiatrie |
| 164 | RHARRASSI Issam | Pr Ag | Anatomie-patologique |
| 165 | ASSERRAJI Mohammed | Pr Ag | Néphrologie |
| 166 | JANAH Hicham | Pr Ag | Pneumo-phtisiologie |
| 167 | NASSIM SABAH Taoufik | Pr Ag | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 168 | ELBAZ Meriem | Pr Ag | Pédiatrie |

| | | | |
|-----|------------------|--------|-----------------------------------------------|
| 169 | BELGHMAIDI Sarah | Pr Ag | Ophtalmologie |
| 170 | FENANE Hicham | Pr Ag | Chirurgie thoracique |
| 171 | GEBRATI Lhoucine | MC Hab | Chimie |
| 172 | FDIL Naima | MC Hab | Chimie de coordination bio-organique |
| 173 | LOQMAN Souad | MC Hab | Microbiologie et toxicologie environnementale |
| 174 | BAALLAL Hassan | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 175 | BELFQUIH Hatim | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 176 | AKKA Rachid | Pr Ag | Gastro-entérologie |
| 177 | BABA Hicham | Pr Ag | Chirurgie générale |
| 178 | MAOUJOURD Omar | Pr Ag | Néphrologie |
| 179 | SIRBOU Rachid | Pr Ag | Médecine d'urgence et de catastrophe |
| 180 | EL FILALI Oualid | Pr Ag | Chirurgie Vasculaire périphérique |

| | | | |
|-----|------------------------|-------|-------------------------------------------|
| 181 | EL- AKHIRI Mohammed | Pr Ag | Oto-rhino-laryngologie |
| 182 | HAJJI Fouad | Pr Ag | Urologie |
| 183 | OUMERZOUK Jawad | Pr Ag | Neurologie |
| 184 | JALLAL Hamid | Pr Ag | Cardiologie |
| 185 | ZBITOU Mohamed Anas | Pr Ag | Cardiologie |
| 186 | RAISSI Abderrahim | Pr Ag | Hématologie clinique |
| 187 | BELLASRI Salah | Pr Ag | Radiologie |
| 188 | DAMI Abdallah | Pr Ag | Médecine Légale |
| 189 | AZIZ Zakaria | Pr Ag | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| 190 | ELOUARDI Youssef | Pr Ag | Anesthésie-réanimation |
| 191 | LAHLIMI Fatima Ezzahra | Pr Ag | Hématologie clinique |
| 192 | EL FAKIRI Karima | Pr Ag | Pédiatrie |
| 193 | NASSIH Houda | Pr Ag | Pédiatrie |
| 194 | LAHMINE Widad | Pr Ag | Pédiatrie |
| 195 | BENANTAR Lamia | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 196 | EL FADLI Mohammed | Pr Ag | Oncologie médicale |
| 197 | AIT ERRAMI Adil | Pr Ag | Gastro-entérologie |
| 198 | CHETTATI Mariam | Pr Ag | Néphrologie |
| 199 | SAYAGH Sanae | Pr Ag | Hématologie |

| | | | |
|-----|--------------------|-------|-----------------------|
| 200 | BOUTAKIOUTE Badr | Pr Ag | Radiologie |
| 201 | CHAHBI Zakaria | Pr Ag | Maladies infectieuses |
| 202 | ACHKOUN Abdessalam | Pr Ag | Anatomie |
| 203 | DARFAOUI Mouna | Pr Ag | Radiothérapie |
| 204 | EL-QADIRY Rabiyy | Pr Ag | Pédiatrie |
| 205 | ELJAMILI Mohammed | Pr Ag | Cardiologie |

| | | | |
|-----|---------------------------|--------|-----------------------------------------|
| 206 | HAMRI Asma | Pr Ag | Chirurgie Générale |
| 207 | EL HAKKOUNI Awatif | Pr Ag | Parasitologie mycologie |
| 208 | ELATIQUI Oumkeltoum | Pr Ag | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 209 | BENZALIM Meriam | Pr Ag | Radiologie |
| 210 | ABOULMAKARIM Siham | Pr Ass | Biochimie |
| 211 | LAMRANI HANCHI Asmae | Pr Ag | Microbiologie-virologie |
| 212 | HAJHOUI Farouk | Pr Ag | Neurochirurgie |
| 213 | EL KHASSOUI Amine | Pr Ag | Chirurgie pédiatrique |
| 214 | MEFTAH Azzelarab | Pr Ag | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 215 | DOUIREK Fouzia | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 216 | BELARBI Marouane | Pr Ass | Néphrologie |
| 217 | AMINE Abdellah | Pr Ass | Cardiologie |
| 218 | CHETOUI Abdelkhalek | Pr Ass | Cardiologie |
| 219 | WARDA Karima | MC | Microbiologie |
| 220 | EL AMIRI My Ahmed | MC | Chimie de Coordination bio-organique |
| 221 | ROUKHSI Redouane | Pr Ass | Radiologie |
| 222 | EL GAMRANI Younes | Pr Ass | Gastro-entérologie |
| 223 | ARROB Adil | Pr Ass | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 224 | SALLAHI Hicham | Pr Ass | Traumatologie-orthopédie |
| 225 | SBAAI Mohammed | Pr Ass | Parasitologie-mycologie |
| 226 | FASSI Fihri Mohamed jawad | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 227 | BENCHAFAI Ilias | Pr Ass | Oto-rhino-laryngologie |
| 228 | EL JADI Hamza | Pr Ass | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 229 | SLIOUI Badr | Pr Ass | Radiologie |
| 230 | AZAMI Mohamed Amine | Pr Ass | Anatomie pathologique |

| | | | |
|-----|-------------------------|--------|-------------------------|
| 231 | YAHYAOUI Hicham | Pr Ass | Hématologie |
| 232 | ABALLA Najoua | Pr Ass | Chirurgie pédiatrique |
| 233 | MOUGUI Ahmed | Pr Ass | Rhumatologie |
| 234 | SAHRAOUI Houssam Eddine | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 235 | AABBASSI Bouchra | Pr Ass | Pédopsychiatrie |
| 236 | SBAI Asma | MC | Informatique |
| 237 | HAZIME Raja | Pr Ass | Immunologie |
| 238 | CHEGGOUR Mouna | MC | Biochimie |
| 239 | RHEZALI Manal | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 240 | ZOUITA Btissam | Pr Ass | Radiologie |
| 241 | MOULINE Souhail | Pr Ass | Microbiologie-virologie |
| 242 | AZIZI Mounia | Pr Ass | Néphrologie |
| 243 | BENYASS Youssef | Pr Ass | Traumato-orthopédie |
| 244 | BOUHAMIDI Ahmed | Pr Ass | Dermatologie |
| 245 | YANISSE Siham | Pr Ass | Pharmacie galénique |
| 246 | DOULHOSNE Hassan | Pr Ass | Radiologie |
| 247 | KHALLIKANE Said | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 248 | BENAMEUR Yassir | Pr Ass | Médecine nucléaire |
| 249 | ZIRAOUI Oualid | Pr Ass | Chimie thérapeutique |
| 250 | IDALENE Malika | Pr Ass | Maladies infectieuses |
| 251 | LACHHAB Zineb | Pr Ass | Pharmacognosie |
| 252 | ABOUDOURIB Maryem | Pr Ass | Dermatologie |
| 253 | AHBALA Tariq | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 254 | LALAOUI Abdessamad | Pr Ass | Pédiatrie |
| 255 | ESSAFTI Meryem | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 256 | RACHIDI Hind | Pr Ass | Anatomie pathologique |

| | | | |
|-----|---------------------|--------|-----------------------------------------|
| 257 | FIKRI Oussama | Pr Ass | Pneumo-phtisiologie |
| 258 | EL HAMDAOUI Omar | Pr Ass | Toxicologie |
| 259 | EL HAJJAMI Ayoub | Pr Ass | Radiologie |
| 260 | BOUMEDIANE El Mehdi | Pr Ass | Traumato-orthopédie |
| 261 | RAFI Sana | Pr Ass | Endocrinologie et maladies métaboliques |

| | | | |
|-----|---------------------------|--------|-------------------------|
| 262 | JEBRANE Ilham | Pr Ass | Pharmacologie |
| 263 | LAKHDAR Youssef | Pr Ass | Oto-rhino-laryngologie |
| 264 | LGHABI Majida | Pr Ass | Médecine du Travail |
| 265 | AIT LHAJ El Houssaine | Pr Ass | Ophtalmologie |
| 266 | RAMRAOUI Mohammed-Es-said | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 267 | EL MOUHAFID Faisal | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 268 | AHMANNA Hussein-choukri | Pr Ass | Radiologie |
| 269 | AIT M'BAREK Yassine | Pr Ass | Neurochirurgie |
| 270 | ELMASRIOUI Joumana | Pr Ass | Physiologie |
| 271 | FOURA Salma | Pr Ass | Chirurgie pédiatrique |
| 272 | LASRI Najat | Pr Ass | Hématologie clinique |
| 273 | BOUKTIB Youssef | Pr Ass | Radiologie |
| 274 | MOUROUTH Hanane | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 275 | BOUZID Fatima zahrae | Pr Ass | Génétique |
| 276 | MRHAR Soumia | Pr Ass | Pédiatrie |
| 277 | QUIDDI Wafa | Pr Ass | Hématologie |
| 278 | BEN HOUMICH Taoufik | Pr Ass | Microbiologie-virologie |
| 279 | FETOUI Imane | Pr Ass | Pédiatrie |
| 280 | FATH EL KHIR Yassine | Pr Ass | Traumato-orthopédie |
| 281 | NASSIRI Mohamed | Pr Ass | Traumato-orthopédie |

| | | | |
|-----|----------------------|--------|-----------------------------|
| 282 | AIT-DRISS Wiam | Pr Ass | Maladies infectieuses |
| 283 | AIT YAHYA Abdelkarim | Pr Ass | Cardiologie |
| 284 | DIANI Abdelwahed | Pr Ass | Radiologie |
| 285 | AIT BELAID Wafae | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 286 | ZTATI Mohamed | Pr Ass | Cardiologie |
| 287 | HAMOUCHE Nabil | Pr Ass | Néphrologie |
| 288 | ELMARDOULI Mouhcine | Pr Ass | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 289 | BENNIS Lamiae | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 290 | BENDAOUUD Layla | Pr Ass | Dermatologie |
| 291 | HABBAB Adil | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 292 | CHATAR Achraf | Pr Ass | Urologie |

| | | | |
|-----|----------------------------|--------|-------------------------|
| 293 | OUMGHAR Nezha | Pr Ass | Biophysique |
| 294 | HOUMAID Hanane | Pr Ass | Gynécologie-obstétrique |
| 295 | YOUSFI Jaouad | Pr Ass | Gériatrie |
| 296 | NACIR Oussama | Pr Ass | Gastro-entérologie |
| 297 | BABACHEIKH Safia | Pr Ass | Gynécologie-obstétrique |
| 298 | ABDOURAFIQ Hasna | Pr Ass | Anatomie |
| 299 | TAMOUR Hicham | Pr Ass | Anatomie |
| 300 | IRAQI HOUSSAINI Kawtar | Pr Ass | Gynécologie-obstétrique |
| 301 | EL FAHIRI Fatima Zahrae | Pr Ass | Psychiatrie |
| 302 | BOUKIND Samira | Pr Ass | Anatomie |
| 303 | LOUKHNATI Mehdi | Pr Ass | Hématologie clinique |
| 304 | ZAHROU Farid | Pr Ass | Neurochirurgie |
| 305 | MAAROUFI Fathillah Elkarim | Pr Ass | Chirurgie générale |
| 306 | EL MOUSSAOUI Soufiane | Pr Ass | Pédiatrie |

| | | | |
|-----|-----------------------------|--------|-----------------------------------------|
| 307 | BARKICHE Samir | Pr Ass | Radiothérapie |
| 308 | ABI EL AALA Khalid | Pr Ass | Pédiatrie |
| 309 | AFANI Leila | Pr Ass | Oncologie médicale |
| 310 | EL MOULOUA Ahmed | Pr Ass | Chirurgie pédiatrique |
| 311 | LAGRINE Mariam | Pr Ass | Pédiatrie |
| 312 | OULGHOUL Omar | Pr Ass | Oto-rhino-laryngologie |
| 313 | AMOCH Abdelaziz | Pr Ass | Urologie |
| 314 | ZAHLAN Safaa | Pr Ass | Neurologie |
| 315 | EL MAHFOUDI Aziz | Pr Ass | Gynécologie-obstétrique |
| 316 | CHEHBOUNI Mohamed | Pr Ass | Oto-rhino-laryngologie |
| 317 | LAIRANI Fatima ezzahra | Pr Ass | Gastro-entérologie |
| 318 | SAADI Khadija | Pr Ass | Pédiatrie |
| 319 | DAFIR Kenza | Pr Ass | Génétique |
| 320 | CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama | Pr Ass | Neurologie |
| 321 | ABAINOU Lahoussaine | Pr Ass | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 322 | BENCHANNA Rachid | Pr Ass | Pneumo-phtisiologie |
| 323 | TITOU Hicham | Pr Ass | Dermatologie |

| | | | |
|-----|----------------------|--------|------------------------|
| 324 | EL GHOUL Naoufal | Pr Ass | Traumato-orthopédie |
| 325 | BAHI Mohammed | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 326 | RAITEB Mohammed | Pr Ass | Maladies infectieuses |
| 327 | DREF Maria | Pr Ass | Anatomie pathologique |
| 328 | ENNACIRI Zainab | Pr Ass | Psychiatrie |
| 329 | BOUSSAIDANE Mohammed | Pr Ass | Traumato-orthopédie |
| 330 | JENDOUI Omar | Pr Ass | Urologie |
| 331 | MANSOURI Maria | Pr Ass | Génétique |

| | | | |
|-----|-------------------------|--------|-----------------------------------------|
| 332 | ERRIFAIY Hayate | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 333 | BOUKOUB Naila | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 334 | OUACHAOU Jamal | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 335 | EL FARGANI Rania | Pr Ass | Maladies infectieuses |
| 336 | IJIM Mohamed | Pr Ass | Pneumo-phtisiologie |
| 337 | AKANOUR Adil | Pr Ass | Psychiatrie |
| 338 | ELHANAFI Fatima Ezzohra | Pr Ass | Pédiatrie |
| 339 | MERBOUH Manal | Pr Ass | Anesthésie-réanimation |
| 340 | BOUROUMANE Mohamed Rida | Pr Ass | Anatomie |
| 341 | IJDDA Sara | Pr Ass | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| 342 | GHARBI Khalid | Pr Ass | Gastro-entérologie |
| 343 | ATBIB Yassine | Pr Ass | Pharmacie clinique |



DÉDICACES



À Dieu,

Pour la lumière radieuse qui éclaire mon chemin, et pour la guidance bienveillante qui m'a accompagnée à chaque étape de ma vie. Dans les instants d'incertitude, ta force et ta bienveillance infinies ont été mes repères, me permettant d'avancer avec foi et détermination.

À mes parents,

Votre soutien sans faille, votre dévouement, et votre amour inconditionnel ont été mon phare tout au long de ce parcours, et ont été les fondations sur lesquelles j'ai bâti mes rêves. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir encouragé à poursuivre mes rêves. Vous êtes ma plus grande inspiration.

À mon frère et ma sœur,

Mes complices de toujours, et mes plus proches confidents. Votre amour sans réserve, votre encouragement, et votre soutien inébranlable ont été les piliers qui m'ont permis de surmonter chaque obstacle.

À mes grands-parents,

Véritables gardiens de sagesse et de traditions, qui m'ont transmis des valeurs précieuses et un héritage d'amour. Votre influence gravée dans mon cœur, a guidé chacun de mes pas et m'a donné la force de persévérer. Vos conseils éclairés et votre exemple de résilience m'ont montré la voie. Je vous dédie cette thèse, en hommage à tout ce que vous m'avez offert et à l'empreinte indélébile que vous avez laissée dans ma vie.

À mes cousins,

Mes meilleurs amis les plus fidèles, mes plus fervents supporters, et mes véritables alliés inconditionnels, toujours présents tant dans les bons moments comme dans les épreuves. Votre enthousiasme et votre encouragement constant ont été une source de force inestimable.

À ma grande famille,

Celle du sang et celle du cœur, mon havre de paix. Vous m'avez toujours entouré d'amour, de chaleur, et de bienveillance à chaque moment crucial de ma vie. Vous êtes ma plus grande fierté. Merci pour tout ce que vous êtes et tout ce que vous faites.

À mes meilleures amies,

Après plus d'une décennie d'amitié, vous êtes devenues bien plus que des amies : vous êtes ma famille de cœur. Vous avez su prouver, au fil du temps, que notre lien est aussi fort et durable que celui des plus proches familles. Votre loyauté et votre fidélité, même face à mes imperfections, ont enrichi mon existence. Votre amitié est un trésor précieux que je chéris profondément.

À mes camarades et mes amis,

Mes compagnons de route. Chacun de vous a apporté une pierre précieuse à mon édifice. Que notre belle amitié perdure, quelles que soient les routes que nous choisissons. Merci d'avoir été présents dans ce chapitre mémorable de ma vie.



REMERCIEMENTS



**À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE, PROFESSEUR H.
QACIF**

Je vous remercie, cher Maître, pour le grand privilège que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de ma soutenance de thèse. Vos qualités professionnelles m'ont beaucoup marqué mais encore plus vos qualités humaines. Je souhaite, cher Maître, vous faire part de ma sincère reconnaissance et de l'admiration que j'éprouve à votre égard, en espérant suivre votre brillant exemple et être à la hauteur de vos attentes.

**À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE, PROFESSEUR
M. BADAOU**

C'est avec une immense reconnaissance que je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Votre expertise vos conseils avisés, et vos remarques pertinentes ont enrichi ma réflexion et ont permis d'affiner mon travail. Je suis particulièrement touché par l'enthousiasme avec lequel vous avez suivi l'avancée de mes travaux. Votre immense humilité et votre sympathie ont toujours suscité mon admiration. Veuillez accepter, cher Maître, dans ce travail toute la reconnaissance inébranlable, et le respect immense que je vous témoigne.

**À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE, PROFESSEUR EL KA-
MOUNI YOUSSEF**

Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Je vous exprime ma profonde reconnaissance. Qu'il me soit permis, cher Maître, de vous exprimer ma gratitude sincère, mes plus vifs remerciements, et ma plus grande estime.

*À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THESE, PROFESSEUR Z.
CHAHBI*

Je tiens à vous exprimer ma sincère gratitude pour avoir accepté avec une très grande amabilité de siéger parmi le jury de ma thèse. Il me plaît, cher Maître, de vous adresser mes remerciements les plus sincères, ainsi que mon respect et mon estime sans bornes.

*À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THESE, PROFESSEUR H. JA-
NAH*

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury pour ma thèse. C'est un honneur que vous avez accepté de consacrer de votre temps précieux à l'évaluation de mon travail. Veuillez accepter cher Professeur, l'assurance de ma dévotion et de mon estime les plus sincères.



LISTE DES FIGURS & TABLEAUX



LISTE DES FIGURES

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURE 1: SECTEURS REPRESENTANTS LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE. | 8 |
| FIGURE 2: REPARTITION DES PATIENTS COVID SELON L'AGE. | 9 |
| FIGURE 3: DIAGRAMME EN COURBE MONTRANT L'INCIDENCE HOSPITALIERE DES CAS DE COVID-19 PENDANT LA 2EME VAGUE A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE. | 10 |
| FIGURE 4: COMORBIDITES DES PATIENTS HOSPITALISES. | 11 |
| FIGURE 5: LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LEUR STATUT VACCINAL | 11 |
| FIGURE 6: REPARTITION DES SYMPTOMES RETROUVEES A L'ADMISSION DES PATIENTS SELON LE TAUX DE FREQUENCE. | 12 |
| FIGURE 7: DIAGRAMME REPRESENTANT LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LA SATURATION A L'AIRE AMBIANTE. | 13 |
| FIGURE 8: LA REPARTITION DES RESULTATS DE LA TDM THORACIQUE SELON LA SURFACE D'ATTEINTE PULMONAIRE. | 14 |
| FIGURE 9: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE RESULTAT DE LA RT-PCR. | 15 |
| FIGURE 10: REPARTITION DES PATIENTS SELON LEURS BESOINS EN OXYGENE. | 16 |
| FIGURE 11: L'EVOLUTION DE LA PANDEMIE DU CORONAVIRUS PAR JOUR AU MAROC. | 19 |
| FIGURE 12: ARBRE FAMILIAL DES CORONAVIRUS[1]. | 21 |
| FIGURE 13: ARBRE PHYLOGENETIQUE CONSTRUIT A PARTIR DE 51 GENOMES COMPLETS DE CORONAVIRUS[13]. | 21 |
| FIGURE 14: PROTEINES STRUCTURALES DU SARS-COV-2 ET LEURS ROLES[1]. | 23 |
| FIGURE 15: GENOMES, GENES ET PROTEINES DES DIFFERENTS CORONAVIRUS[19]. | 24 |
| FIGURE 16: ARCHITECTURE DU GENOME DU SRAS-COV-2 DES PROTEINES STRUCTURALES (A) ET NON STRUCTURALES (B)[14]. | 25 |
| FIGURE 17: VARIANTS DU SARS-COV-2[22]. | 26 |
| FIGURE 18: MUTATIONS DES VARIANTS DU SRAS-COV-2, LEURS IMPLICATIONS CLINIQUES ET CIBLES THERAPEUTIQUES POTENTIELLES[20]. | 28 |
| FIGURE 19: MECANISME D'ENTREE ET CYCLE DE REPLICATION DU SARS-COV-2[1]. | 30 |
| FIGURE 20: MODE ET DUREE DE TRANSMISSION DU SARS-COV-2[28]. | 31 |
| FIGURE 21: MECANISME DE PENETRATION DU SARS-COV-2 DANS LES CELLULES. | 32 |
| FIGURE 22: MECANISMES SUSPECTEES DE LA REACTION IMMUNITAIRE DANS L'INFECTION PAR LE SARS-COV-2[1]. | 33 |
| FIGURE 23: MECANISMES DE L'ORAGE CYTOKINIQUE INDUITE PAR LE SRAS-COV-2 DANS LES POUMONS INFECTES. | 34 |
| FIGURE 24: MECANISMES POSSIBLES DE LA COAGULOPATHIE DANS COVID-19 ET REPERCUSSIONS CLINIQUES. | 35 |
| FIGURE 25: LA DETECTION DE L'INFECTION PAR LE SRAS-COV-2 PAR RT-PCR[70]. | 39 |
| FIGURE 26: SCHEMATIQUE DES ETAPES DE LA RT-LAMP. | 40 |
| FIGURE 27: LECTURE ET INTERPRETATION DES RESULTATS DU TEST RAPIDE ANTIGENIQUE. | 41 |
| FIGURE 28: CINETIQUE DES MARQUEURS DIAGNOSTIQUES EN FONCTION DU STADE DE L'INFECTION[74]. | 42 |
| FIGURE 29: DETECTION QUALITATIVE DES IGG ET DES IGM DU SARS-COV-2. | 42 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURE 30: METHODE DE NOTATION DE BORGHESI ET AL, UTILISANT UNE LIGNE HORIZONTALE EN HAUT (BORD INFERIEUR DE LA CROSSE AORTIQUE) ET UNE LIGNE HORIZONTALE EN BAS (BORD INFERIEUR DE LA VEINE PULMONAIRE INFERIEURE DROITE), 6 CHAMPS PULMONAIRES SONT OBTENUS. CHAQUE CHAMP SE VOIT ATTRIBUER UNE NOTE BASEE SUR LES RESULTATS RADIOLOGIQUES AVEC UNE NOTE MAXIMALE DE 18 : (0 = AUCUNE ANOMALIE ; 1 = DES INFILTRATS INTERSTITIELS ; 2 = DES INFILTRATS ALVEOLO-INTERSTITIELS A PREDOMINANCE INTERSTITIELLE ; 3=DES INFILTRATS ALVEOLO-INTERSTITIELS A PREDOMINANCE ALVEOLAIRE)[88,89]. | 43 |
| FIGURE 31: EXEMPLES DE NOTATION RALE CHEZ DES CAS POSITIFS DE COVID-19. | 44 |
| FIGURE 32: METHODE DE NOTATION DE SCHALEKAMP ET AL, EN DIVISANT LE THORAX EN 4 QUADRANTS. CHAQUE QUADRANT VA ATTRIBUER UN SCORE DE 0 A 2. OU 0 = AUCUNE IMPLICATION ; 1 = ATTEINTE MODEREE (0-50 % DU PARENCHYME PULMONAIRE) ; ET 2 = ATTEINTE SEVERE (> 50 % DU PARENCHYME) AVEC UN SCORE MAXIMAL DE 8[90]. | 45 |
| FIGURE 33: RESULTATS SCANNOGRAPHIQUES TYPIQUES DE COVID-19[86].(A) OPACITES EN VERRE DEPOLI A MORPHOLOGIE ARRONDIE ET A DISTRIBUTION PERIPHERIQUE.(B) CONSOLIDATIONS A PREDOMINANCE PERIPHERIQUE ET SOUS-PLEURALE.(C) RETICULATION AVEC UNE LOCALISATION PERIPHERIQUE ET SOUS-PLEURALE.(D) OPACITES PERIPHERIQUES EN VERRE DEPOLI AVEC EPAISSISSEMENT SEPTAL INTERLOBULAIRE ET INTRA-LOBULAIRE SUPERPOSE, REALISANT UN PATTERN DE CRAZY-PAVING. | 47 |
| FIGURE 34: UNE OPACITE ANNULAIRE AU SEIN DU SEGMENT LINGULAIRE INFERIEUR ASSOCIEE A UNE ZONE DE VERRE DEPOLI CENTRO-LESIONNELLE (SIGNE DU HALO INVERSE)[108]. | 48 |
| FIGURE 35: SIGNE DU "VAISSEAU ELARGI"[108]. | 49 |
| FIGURE 36: MONTRANT DES OPACITES MIXTES AVEC IRREGULARITES ET DISTORSION BRONCHO-VASCULAIRE AU NIVEAU DU LOBE INFERIEUR DROIT[108]. | 49 |
| FIGURE 37: ECHOGRAPHIE PULMONAIRE D'UNE PATIENTE COVID-19 POSITIVE[125]. | 53 |
| FIGURE 38:PROTOCOLE NATIONAL THERAPEUTIQUE COVID-19 (Y COMPRIS POUR LA FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE). | 54 |
| FIGURE 39: MECANISME D'ACTION DES CORTICOSTEROÏDES[225]. | 68 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLEAU I:LA REPARTITION DES PATIENTS SELON LA DUREE D'HOSPITALISATION. | 16 |
| TABLEAU II : LA REPARTITION DES PATIENTS SELON L'EVOLUTION. | 17 |
| TABLEAU III: : DEGRE DE SUSPICION D'UNE INFECTION AU COVID-19 : SYSTEME CORADS(124). | 52 |
| TABLEAU IV: LISTE DES PRINCIPALES MOLECULES ADMINISTREES PAR VOIE ORALE OU PARENTERALE (IV OU IM)(227)..... | 69 |
| TABLEAU V: CORTICOSTEROÏDES INHALES DISPONIBLES(225)..... | 70 |



LISTE DES ABRÉVIATIONS



LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|-------------------|----------------------------------------------------------|
| CoV | : Coronavirus. |
| SARS-CoV-2 | : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (2019) |
| MERS-CoV | : Middle East Respiratory Syndrome |
| Covid-19 | : Coronavirus Disease 2019 |
| nCoV-2019 | : Nouveau Coronavirus 2019. |
| H-CoV | : human Coronavirus. |
| OMS | : Organisation mondiale de la santé. |
| OAP | : œdème aigu du poumon. |
| SDRA | : Syndrome de détresse respiratoire aigu. |
| ARN | : Acide ribonucléique. |
| ACE 2 | : L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2. |
| USI | : unité de soins intensifs. |
| RT-PCR | : Reverse Transcription-Polymerase chain reaction. |
| CRP | : Protéine C réactive. |
| NFS | : Numération formule sanguine. |
| NSP2 | : Non-structural protein 2. |
| NSP3 | : Non-structural protein 3. |
| RBD | : Receptor-Binding Domain. |
| PRR | : Pattern recognition Receptor. |
| Ig | : Immunoglobuline. |
| ORF | : opening reading frame, cadre de lecture ouvert. |
| ARN | : acide Ribonucléique. |
| TMPRSS2 | : Protéase transmembranaire à sérine 2. |
| NK | : natural killer (lymphocyte tueur naturel). |
| PNN | : Polynucléaire neutrophilie. |
| RAAS | : Système rénine angiotensine aldostérone. |
| NF kB | : Nuclear factor-kappa B. |
| ISG | : interferon-stimulated genes. |
| IFN | : interféron. |

| | |
|------------------------|-------------------------------------------------------|
| IL | : interleukine. |
| TNF | : tumor necrosis factor, facteur de nécrose tumorale. |
| PG | : prostaglandine. |
| LBA | : Lavage broncho-alvéolaire. |
| TDR | : Test de diagnostic rapide. |
| ELISA | : Enzyme-linked immunosorbent assay. |
| ORL | : Otorhinolaryngologie. |
| HTA | : Hypertension artérielle. |
| ATCDs | : Antécédents. |
| FDR | : facteur de risque. |
| Ac | : anticorps. |
| Ig | : immunoglobuline. |
| RX | : Radiographie. |
| TDM | : Tomodensitométrie. |
| IRM | : Imagerie par résonance magnétique. |
| BPCO | : Bronchopneumopathie chronique obstructive. |
| SpO₂ | : Saturation pulsée en oxygène. |
| SaO₂ | : Saturation artérielle en oxygène. |
| PaO₂ | : Pression partielle d'oxygène. |
| FiO₂ | : Fraction inspirée en oxygène. |
| VNI | : Ventilation non-invasive. |
| VI | : ventilation invasive (intubation). |
| OHD | : Oxygénation à haut débit. |
| ECG | : Electrocardiogramme. |
| VIH | : Virus de l'immunodéficience humaine. |
| LDH | : Lactate déshydrogénase. |
| TP | : Taux de prothrombine |
| ASAT | : Aspartate aminotransférase. |
| ALAT | : Alanine aminotransférase. |

| | |
|-------------|--------------------------------------|
| ADH | : Hormone antidiurétique. |
| HBPM | : Héparine de bas poids moléculaire. |
| HAS | : Haute Autorité de Santé. |
| FDA | : Food and Drug Administration. |
| RGO | : Reflux gastro-œsophagien. |
| HCQ | : Hydroxychloroquine. |
| Mg | : milligrammes |
| DXM | : dexaméthasone. |
| DFG | Débit de filtration glomérulaire. |
| ATB | : Aspiration trachéo-bronchique. |
| EP | : Embolie pulmonaire. |
| TVP | : Thrombose veineuse profonde. |
| HNF | : héparine non fractionnée. |
| IV | : intraveineuse. |
| VO | : voie orale. |
| IM | : intramusculaire. |

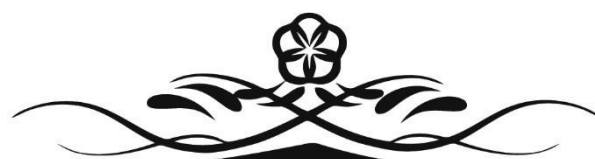


PLAN

| | |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|
| INTRODUCTION..... | Erreur ! Signet non défini. |
| MATÉRIELS ET MÉTHODES..... | Erreur ! Signet non défini. |
| I. But de l'étude :..... | 5 |
| II. Type et durée de l'étude :..... | 5 |
| III. Recueil des données :..... | 5 |
| IV. Les Critères de sélection :..... | 5 |
| V. Paramètres d'intérêt :..... | 6 |
| VI. Limites et contraintes :..... | 6 |
| VII. Analyse statistique :..... | 6 |
| VIII. Considérations éthiques :..... | 6 |
| RÉSULTATS..... | Erreur ! Signet non défini. |
| A. Les données démographiques des patients :..... | 8 |
| 1. La Répartition des patients selon le sexe :..... | 8 |
| 2. L'âge :..... | 8 |
| 3. La période d'admission :..... | 9 |
| B. Antécédents et données cliniques des patients :..... | 10 |
| 1. Comorbidités :..... | 10 |
| 2. Le statut vaccinal anti-COVID-19 :..... | 11 |
| 3. Les signes cliniques :..... | 12 |
| 4. La saturation à l'air ambiante :..... | 12 |
| C. Les données paracliniques :..... | 13 |
| 1. La TDM thoracique :..... | 13 |
| 2. La PCR :..... | 14 |
| D. Evolution et prise en charge :..... | 15 |
| 1. Les besoins en oxygène :..... | 15 |
| 2. La durée d'hospitalisation :..... | 16 |
| 3. L'évolution :..... | 16 |
| DISCUSSION..... | Erreur ! Signet non défini. |
| I. Revue de la littérature :..... | 19 |
| A. Historique :..... | 19 |
| B. Agent pathogène :..... | 20 |
| 1. Classification :..... | 20 |
| 2. Structure du SARS-CoV-2 :..... | 22 |
| 3. Génome du SARS-CoV-2 :..... | 23 |
| 4. Variants du SARS-CoV2 :..... | 25 |
| 5. Réplication du virus :..... | 28 |
| 6. Mode de transmission :..... | 30 |
| C. Physiopathologie :..... | 31 |
| D. Manifestations cliniques de la maladie :..... | 35 |
| 1. Symptômes et formes cliniques :..... | 35 |
| 2. Facteurs de risque de forme grave :..... | 37 |
| 3. Critères de sortie :..... | 37 |
| E. Diagnostic :..... | 38 |

| | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. | Diagnostic biologique : | 38 |
| a) | La RT-PCR : | 38 |
| b) | La RT-LAMP : | 39 |
| c) | Les Tests antigéniques : | 40 |
| d) | Les Tests sérologiques : | 41 |
| 2. | Diagnostic radiologique : | 42 |
| a) | Radiographie thoracique : | 42 |
| b) | La Tomodensitométrie thoracique TDM : | 45 |
| c) | Echographie thoracique : | 52 |
| F. | Traitement : | 54 |
| 1. | Traitement non spécifique : | 54 |
| a) | Oxygénothérapie : | 54 |
| b) | Kinésithérapie respiratoire : | 55 |
| c) | Anti-Infectieux : | 55 |
| d) | Les anticoagulants : | 56 |
| e) | Les vitamines et les oligo-éléments : | 56 |
| 2. | Traitement spécifique : | 57 |
| a) | Les corticoïdes : | 57 |
| b) | Nirmatrelvir/Ritonavir : | 58 |
| c) | Le Remdesivir : | 59 |
| d) | Molnupiravir : | 59 |
| e) | Chloroquine et hydroxychloroquine : | 60 |
| f) | Sotrovimab : | 60 |
| g) | Le tocilizumab : | 60 |
| h) | Anakinra : | 61 |
| i) | Tixagévimab/Cilgavimab : | 61 |
| j) | L'interféron : | 62 |
| k) | Le plasma convalescent : | 63 |
| l) | Les inhibiteurs de la Janus kinase (JAK) : | 63 |
| m) | L'Infliximab : | 64 |
| n) | Casirivimab/Imdévimab : | 64 |
| o) | Vilobelimab : | 65 |
| 3. | Autres traitements : | 66 |
| a) | La Plitidepsine : | 66 |
| b) | La colchicine : | 66 |
| c) | Fumarate de diméthyle : | 66 |
| G. | Généralités sur les corticoïdes : | 67 |
| 1. | Rappels sur Les corticoïdes : | 67 |
| 2. | Mécanismes d'action des glucocorticoïdes : | 67 |
| 3. | Les indications : | 70 |
| a) | La position de l'Agence européenne du médicament EMA (European medicine Agency) (229): | 70 |
| b) | La position de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)(230) : | 71 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| c) La position de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (231,232):..... | 71 |
| d) La position des Instituts nationaux de la santé NIH (National institutes of health)(233) : | 72 |
| e) La position de l'IDSA (Infectious diseases society of America) (234):..... | 72 |
| f) La position du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) (150): | 72 |
| g) La position du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale(235) : | 73 |
| 4. Indication chez la femme enceinte (236): | 74 |
| 5. Les effets secondaires : | 74 |
| 6. Les contre-indications :..... | 77 |
| a) Absolues (247):..... | 77 |
| b) Relatives (247): | 77 |
| 7. Cas particulier d'utilisation :..... | 77 |
| X. Discussion des résultats : | 78 |
| A. La durée médiane d'hospitalisation :..... | 78 |
| B. Le taux de mortalité :..... | 79 |
| C. Le taux de transfert en réanimation : | 80 |
| RECOMMANDATIONS | Erreur ! Signet non défini. |
| CONCLUSION | Erreur ! Signet non défini. |
| ANNEXES..... | Erreur ! Signet non défini. |
| RESUMES | Erreur ! Signet non défini. |
| BIBLIOGRAPHIE | Erreur ! Signet non défini. |



INTRODUCTION



En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables [1]. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus[2] . Au septembre 2021, le COVID-19 a touché 221 pays et territoires et Environ 5 % des patients atteints de COVID-19 nécessitaient un transferts en unité de soins intensifs (USI) pour une assistance respiratoire et sont associés à un taux de mortalité élevé[3]

Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) qui est la première cause de décès chez les patients [4].

Du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, les corticostéroïdes ont fait l'objet d'études évaluant leur capacité à atténuer les dommages systémiques et pulmonaires des patients présentant un SDRA. Cependant, au début de la pandémie de COVID-19, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déconseillé l'utilisation systématique de corticostéroïdes chez les patients atteints de COVID-19[5] , l'OMS a changé sa suggestion initiale après la publication de l'essai RECOVERY[6].

Cette étude a montré que l'utilisation des corticoïdes permettait de réduire de manière significative la mortalité chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec pneumonie oxygène-requérante sans recours à une ventilation mécanique invasive ainsi que chez les patients recevant une ventilation mécanique invasive .[7]

Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'efficacité de la corticothérapie, telles que RECOVERY, REMAP-CAP, CODEX, COLOCORONA, CAPE COVID et SOLIDARITY..., qui consiste en l'administration de corticostéroïdes, dans le traitement des patients atteints de formes graves de COVID-19. Elles ont montré que l'utilisation de corticostéroïdes chez les patients atteints de COVID-19 peut réduire la durée d'hospitalisation, le taux de mortalité et le taux de transfert en réanimation.

L'hôpital militaire Avicenne de Marrakech a été l'un des établissements de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19, plusieurs patients ont été hospitalisés dans cet établissement et ont reçu un traitement par corticothérapie. Une prise en charge multidisciplinaire a été nécessaire, impliquant la collaboration des médecins internistes, des pneumologues, des biologistes, des virologues et des réanimateurs..., afin d'assurer une prise en charge optimale des patients.

Notre travail fera alors l'objet d'une étude rétrospective, qui vise à évaluer l'efficacité de la corticothérapie dans le traitement des patients hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, entre juillet et octobre 2021.



MATERIELS ET METHODES



I. But de l'étude :

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'efficacité de la corticothérapie systémique à la phase aiguë chez 192 cas de patients atteints de COVID-19 de forme modérée à sévère, admis à l'hôpital avicenne de Marrakech.

II. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée évaluative portant sur 192 patients admis à l'Hôpital militaire avicenne, ayant eu lieu entre le mois de juillet et octobre 2021 communément appelé la 2ème vague.

III. Recueil des données :

Les dossiers ont été analysés à l'aide d'une fiche d'exploitation remplie de manière rétrospective qui nous a permis de relever les données suivantes :

- Données Générales (identité, provenance, couverture sociale...)
- Données cliniques : symptômes initiaux, la PCR positive, nombre de jours d'hospitalisation, passage en réanimation, le mode d'oxygénation, les traitements reçus.
- Données paracliniques : bilans biologiques incluant CRP, D-dimères, scanner thoracique
- Evolution de l'état clinique, biologique et radiologique.

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un bibliothécaire en utilisant notamment les mots clés suivants : Mots clés utilisés : dexaméthasone, COVID-19, severe acute Respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2.

IV. Les Critères de sélection :

Nous avons inclus les Patients hospitalisés pour une suspicion clinique et/ou radiologique d'une infection au SRAS-CoV-2 (fièvre et tout symptôme respiratoire, toux ou dyspnée et/ou opacité en verre dépoli ou consolidation pulmonaire visible par

tomodensitométrie et/ou biologie moléculaire (RT-PCR).

V. Paramètres d'intérêt :

- La durée médiane d'hospitalisation.
- Le taux de mortalité.
- Le taux de transfert en réanimation.

VI. Limites et contraintes :

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

- Les effets indésirables du traitement.
- Les complications ayant conduit au décès.
- Les causes présumées du décès.

Il est également à signaler qu'il y avait des données manquantes et des dossiers étaient non disponibles ce qui peut affecter l'exhaustivité des données.

VII. Analyse statistique :

Le traitement des résultats obtenus a été réalisé sur le logiciel Excel®.

VIII. Considérations éthiques :

L'étude a été menée conformément aux réglementations en vigueur, en respectant les normes éthiques. L'anonymat des patients et la confidentialité de leurs informations étaient respectés lors du recueil des données.



RESULTATS

I. Les données démographiques des patients :

1. La Répartition des patients selon le sexe :

Notre travail a porté sur 192 patients dont 123 de sexe masculin (soit 64%) et 68 de sexe féminin (soit 36%) (Figure).

Avec un sexe-ratio de 1.8, on remarque donc une nette prédominance masculine des cas de Covid 19 durant cette période.

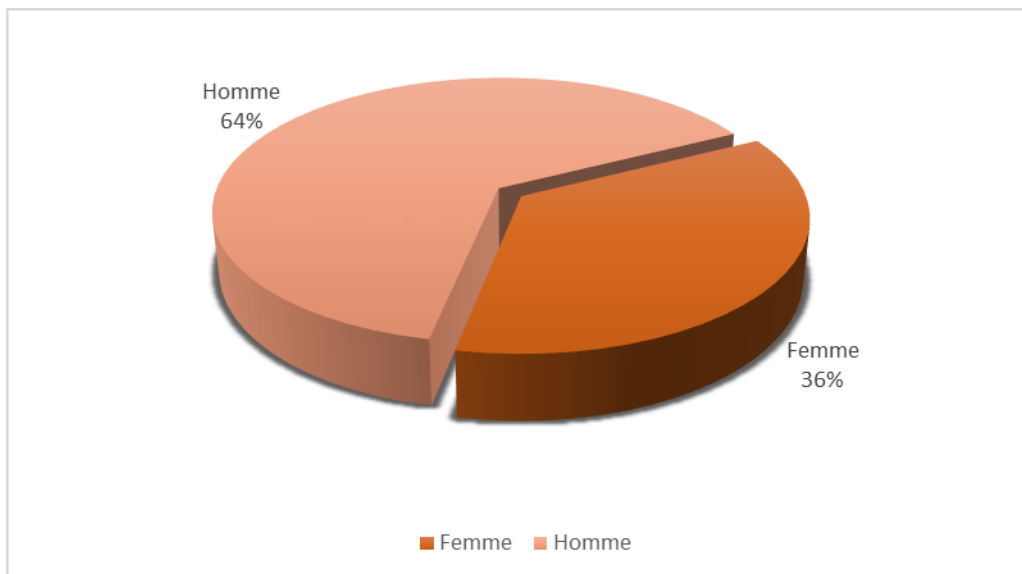


Figure 1: Secteurs représentant la répartition des patients selon le sexe.

2. L'âge :

L'âge moyen de nos patients est de 56 ans tout avec des âges extrêmes allant de 17 ans à 95 ans.

La tranche d'âge la plus représentée au sein de notre série était celle de 60 à 75 ans avec un pourcentage de 47 %, suivie de la tranche d'âge de 40 à 6 ans avec un pourcentage de 22 %. Le groupe des patients âgés de moins de 40 ans représentait 11 % des cas, tandis que les patients âgés de plus de 75 ans représentaient 3 % des cas.

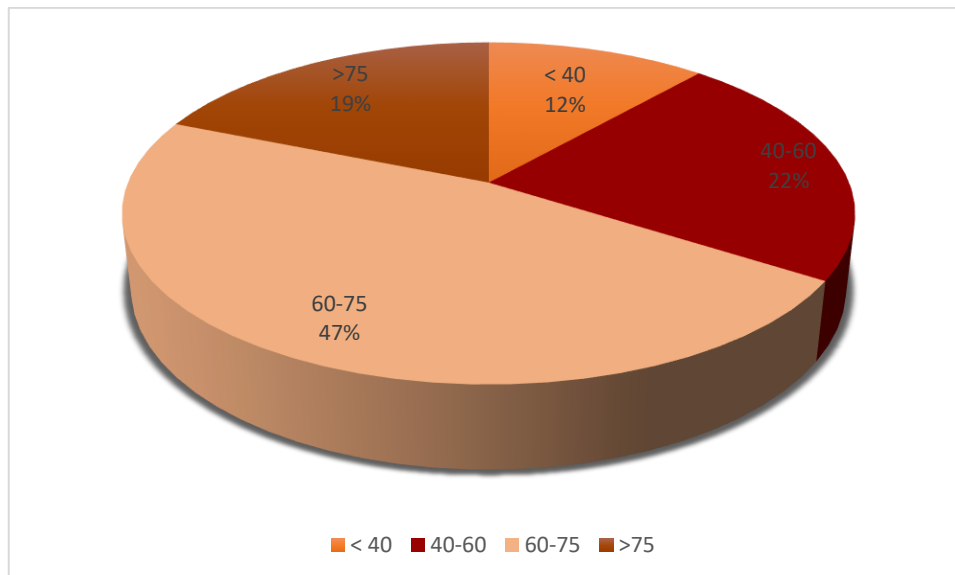
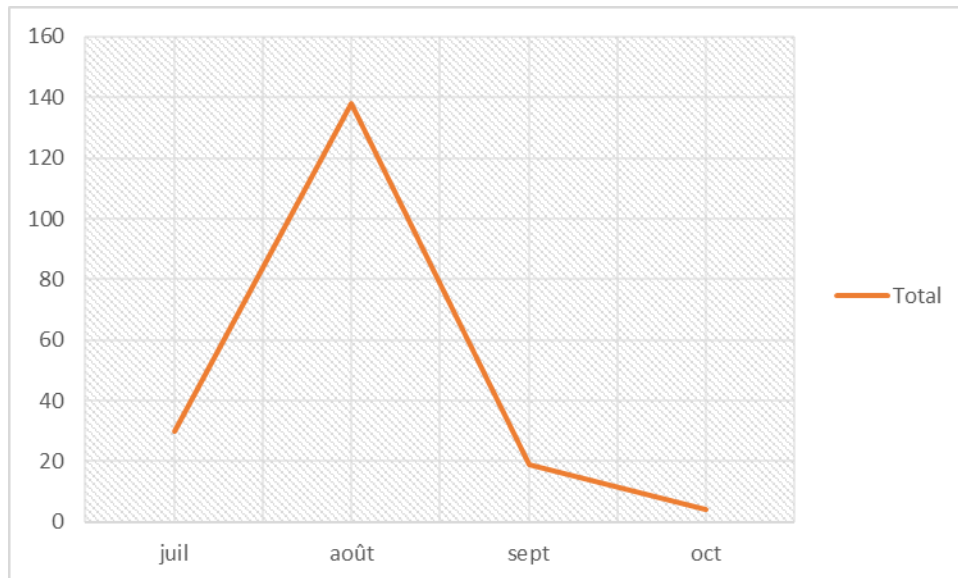


Figure 2: Répartition des patients covid selon l'âge.

3. La période d'admission :

Durant la période de notre étude le nombre de patients atteints de COVID-19 de forme modérée à sévère, hospitalisés était de 191 durant ces mois :

- 30 patients lors du mois de juillet 2021 soit 16%.
- 138 patients lors du mois d'aout 2021 soit 73%.
- 19 patients lors du mois de septembre 2021 soit 9%.
- 4 patients lors du mois d'octobre 2021 soit 2%.



- **Figure 3: Diagramme en courbe montrant l'incidence hospitalière des cas de Covid-19 pendant la 2ème vague à l'hôpital militaire Avicenne.**

II. Antécédents et données cliniques des patients :

1. Comorbidités

Dans notre étude, nous avons trouvé que 65%, présentait au moins 1 comorbidité, contre 35% sans aucun antécédent pathologique notable.

Les principales comorbidités relevées étaient :

- Le Diabète, chez 40% des cas.
- L'HTA, chez 29% des cas
- Cardiopathie, chez 10% des cas
- Obésité chez 8% des cas
- Cancer chez 7% des cas
- Pneumopathies chez 5%
- Autres pathologies chez 9% des cas (Insuffisance rénale, AVC, maladie de système ...)

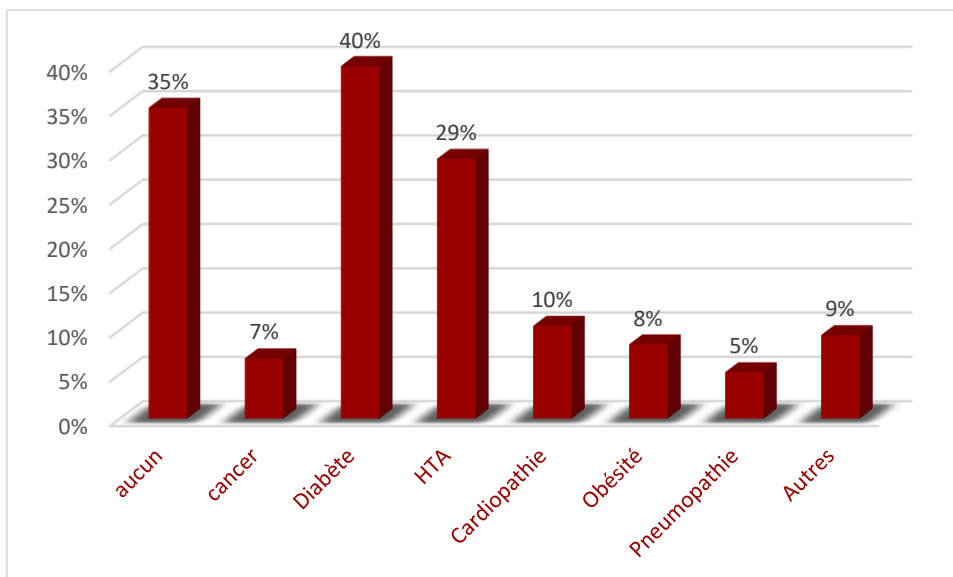


Figure 4: Comorbidités des patients hospitalisés.

2. Le statut vaccinal anti-COVID-19 :

Dans notre étude, la majorité des patients soit 70% ont été vaccinés contre la COVID-19, tandis que 30% des cas n'avaient pas reçu le vaccin.

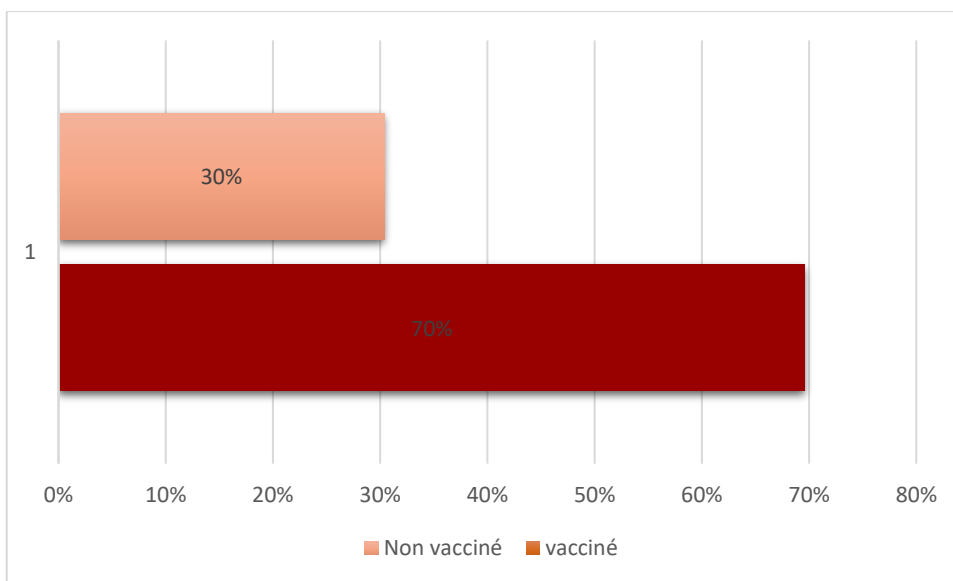


Figure 5: La répartition des patients selon leur statut vaccinal .

3. Les signes cliniques :

Chaque patient a présenté au moins un signe clinique parmi les suivants, Les principaux symptômes retrouvés à l'admission sont par ordre de fréquence :

La fièvre (77%), la dyspnée (69%), l'anosmie (30%), l'écoulement nasal (15%), les signes digestifs (10%), ainsi que d'autres signes cliniques atypiques présents chez (5%) des cas étudiés.

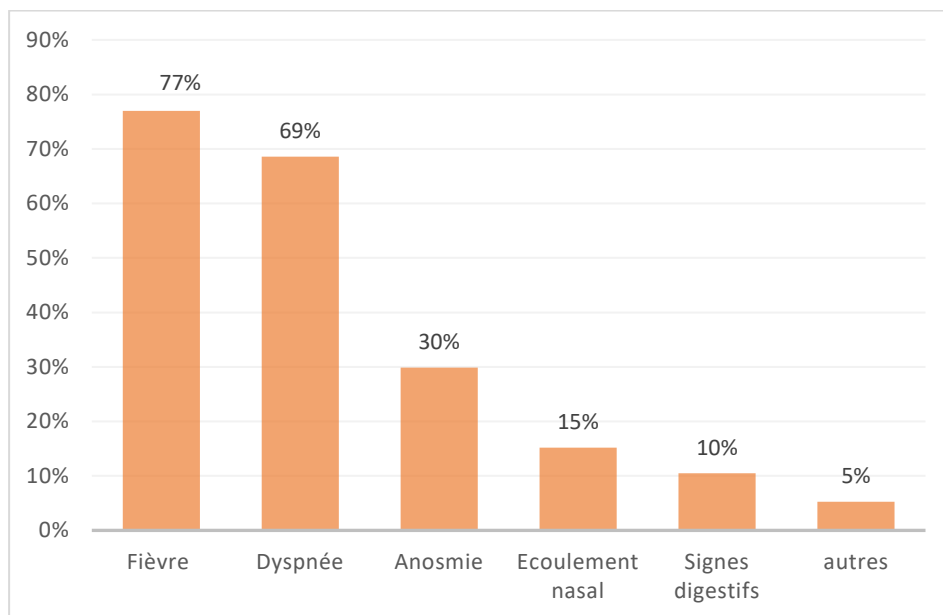


Figure 6: Répartition des symptômes retrouvés à l'admission des patients selon le taux de fréquence.

4. La saturation à l'air ambiante :

La saturation est parmi les paramètres les plus importants qui nous a permis d'évaluer la gravité des cas de notre étude, Dans notre série :

- 6% des patients avaient une saturation normale soit supérieure à 95%.
- La majorité des patients (76%) avaient une saturation en oxygène à l'air ambiant inférieure à la normale.
- 26% avaient une saturation en oxygène inférieure à 60%.

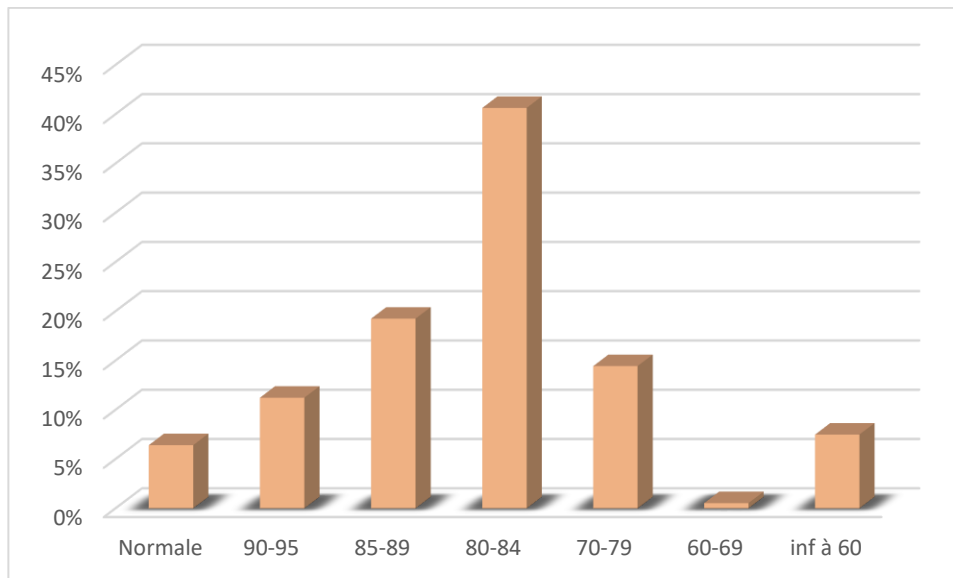


Figure 7: diagramme représentant la répartition des patients selon la saturation à l'air ambiante.

III. Les données paracliniques :

1. La TDM thoracique :

Dans notre série :

86% des patients ont bénéficié d'une TDM thoracique contre 4% n'ayant fait aucun examen radiologique. Les lésions retrouvées chez les patients ayant réalisé une TDM thoracique selon la surface d'atteinte du parenchyme pulmonaire, étaient :

- Lésions légères à modérées : moins 25% d'atteinte, retrouvées chez 18% des patients.
- Lésions étendues : entre 25 et 50% d'atteinte, retrouvées chez 44% des patients.
- Lésions sévères : entre 50 et 75% d'atteinte, retrouvées chez 30% des patients.
- Lésions critiques : atteinte > 75%, retrouvées chez 8% des patients

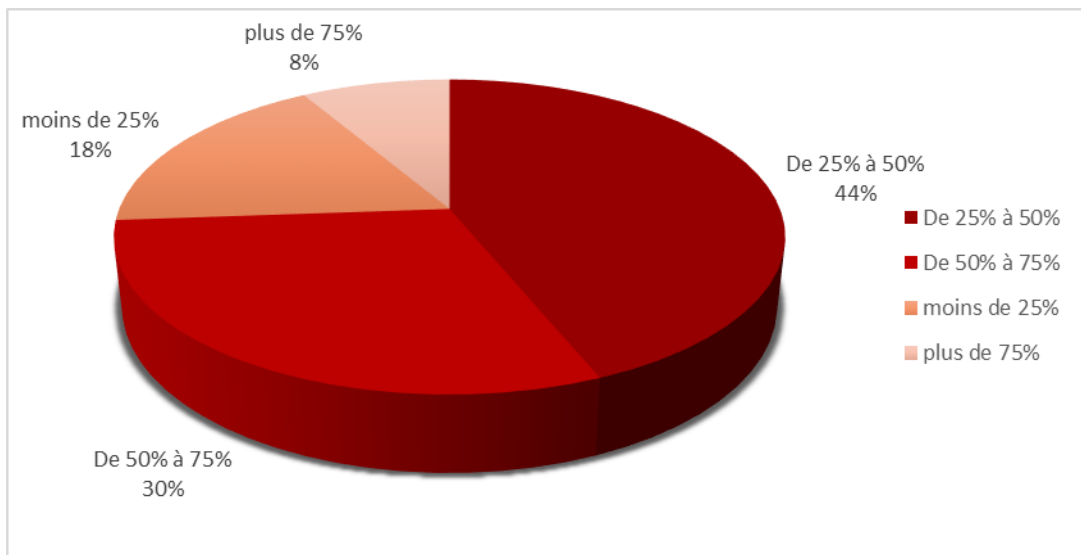


Figure 8: La Répartition des résultats de la TDM thoracique selon la surface d'atteinte pulmonaire.

2. La PCR :

Sur l'ensemble des tests RT-PCR réalisés par le service de microbiologie-virologie de l'hôpital militaire, 81% étaient positifs et 9% étaient négatifs.

Expliquant le fait que 9% des admissions ont été faites à partir des données cliniques et radiologiques en faveur de l'infection par le Sars-Cov2.

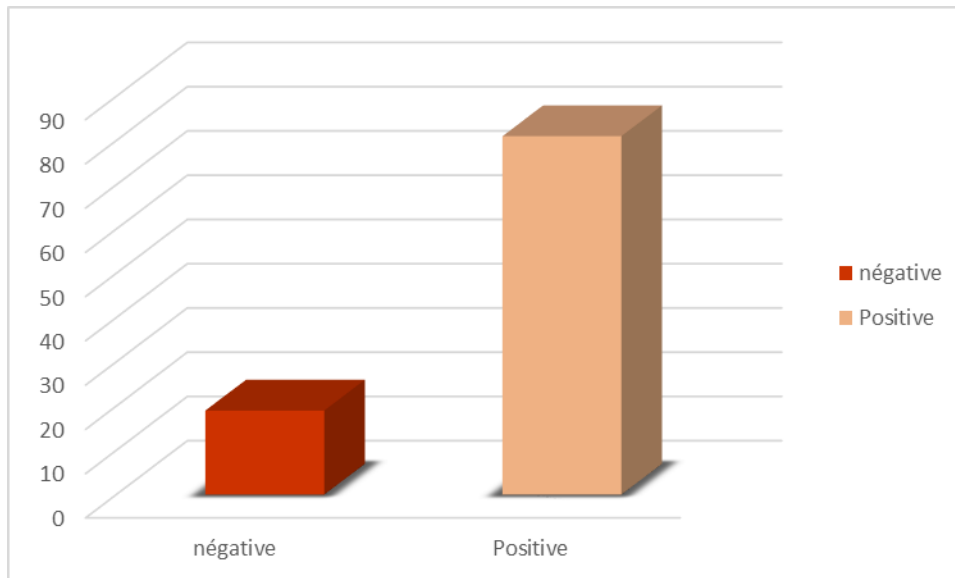


Figure 9: Répartition des patients selon le résultat de la RT-PCR.

IV. Evolution et prise en charge :

1. Les besoins en oxygène :

Dans cette étude, nous avons évalué les besoins en oxygène de différents patients. Le graphique ci-dessus montre la répartition des patients en fonction de leurs besoins en oxygène.

- 12 % des patients n'avaient pas besoin d'oxygène supplémentaire.
- 26% des patient ont reçu un oxygène à faible débit soit un débit de 2L/min à 5L/min.
- 42% des patients ont reçu une oxygénation de débit modéré de 6L/min à 10L/min.
- 20% des patients avaient besoin d'une oxygénothérapie de débit très élevé allant de 11L/min à 20L/min.

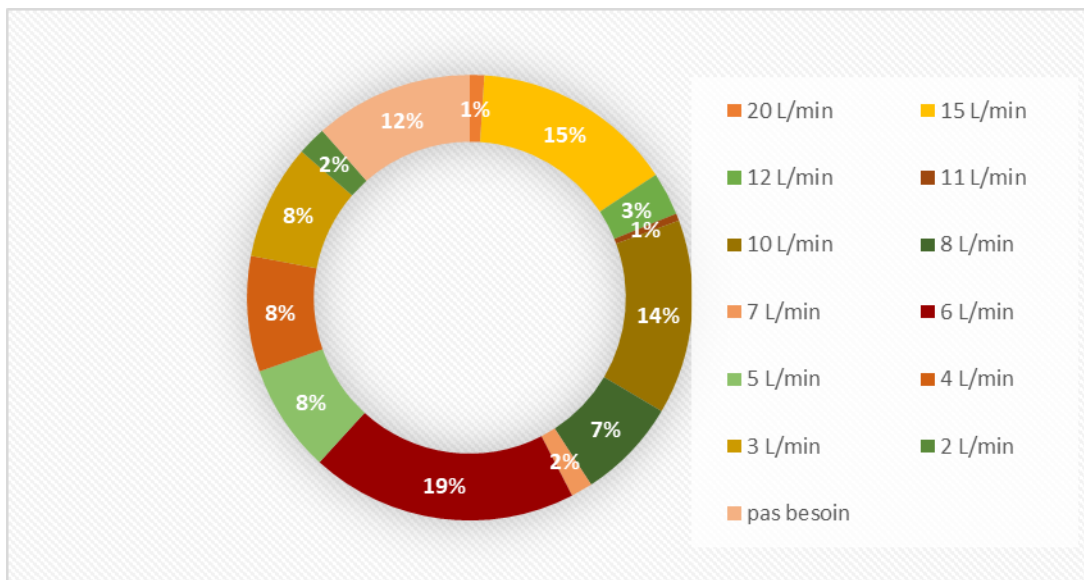


Figure 10: Répartition des patients selon leurs besoins en oxygène.

2. La durée d'hospitalisation :

Notre étude mentionne que la durée d'hospitalisation, qui est un paramètre d'intérêt, était courte (ne dépasse pas les 28 jours) avec une durée médiane de 11 jours, et des extrêmes allant de 1 jour à 21 jours de séjour à l'hôpital.

Tableau I: La répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

| La durée d'hospitalisation | Pourcentage % |
|----------------------------|---------------|
| ≤10 | 87% |
| 11-20 jours | 11% |
| >20 jours | 2% |

3. L'évolution :

Dans notre série, l'évolution clinique était favorable dans 70% des cas, 11% des patients ont été admis en réanimation et 22 % ont décédé.

Tableau II : La répartition des patients selon l'évolution.

| Evolution | Pourcentage des cas % |
|--------------------------|-----------------------|
| Favorable | 70% |
| Transfert en Réanimation | 11% |
| Décès | 22% |



DISCUSSION



I. Revue de la littérature :

1. Historique :

Les coronavirus (CoVs), responsables d'infections respiratoires, digestives, et neurologiques chez les humains et de nombreux autres mammifères et oiseaux, sont divisés en quatre genres (AlphaCoVs, BetaCoVs, GammaCoVs et DeltaCoVs)[1] ,dont six espèces sont connues pour leurs pathogénicité humaine : deux alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKUI, SARS-CoV-1, MERS-CoV) [8,9].

Bien que les coronavirus étaient identifiés depuis des décennies (Le premier coronavirus responsable d'infection chez l'homme a été isolé en 1960 et nommé B814), leur importance clinique et leur potentiel épidémique hautement pathogène n'ont été reconnues qu'avec l'épidémie du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2002 et 2003 dans la province du Guangdong, en Chine[10] et celle du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), apparu dans les pays du Moyen-Orient entre 2012 et 17 août 2017[11].

En décembre 2019, une troisième menace sanitaire mondiale était liée à un Betacoronavirus, le SARS-CoV-2, initialement isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau de pneumonie virale sévère[1,12]

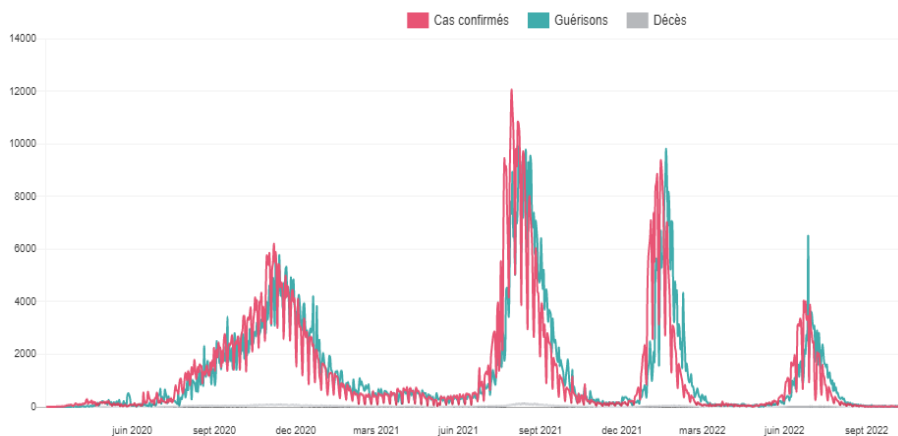


Figure 11: L'évolution de la pandémie du coronavirus par jour au Maroc.

2. Agent pathogène :

2.1 Classification :

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

- ❖ Type : Virus.
- ❖ Espèce : SARS-CoV.
- ❖ Domaine : Riboviria.
- ❖ Ordre : Nidovirale.
- ❖ Sous ordre : Coronidovirineae.
- ❖ Famille : Coronaviridae.
- ❖ Sous famille : Orthocoronavirinae.
- ❖ Genre : Betacoronavirus.
- ❖ Sous-genre : Sarbecovirus

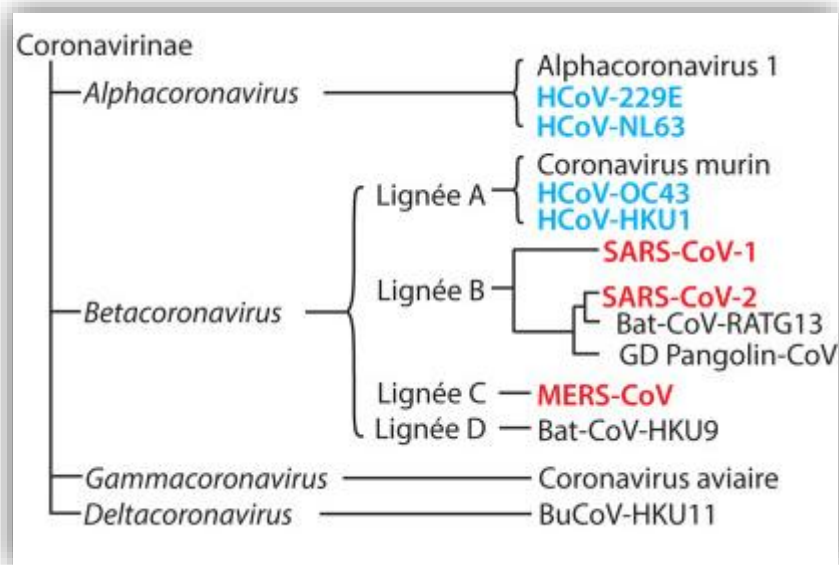


Figure 12: Arbre familial des coronavirus[1].

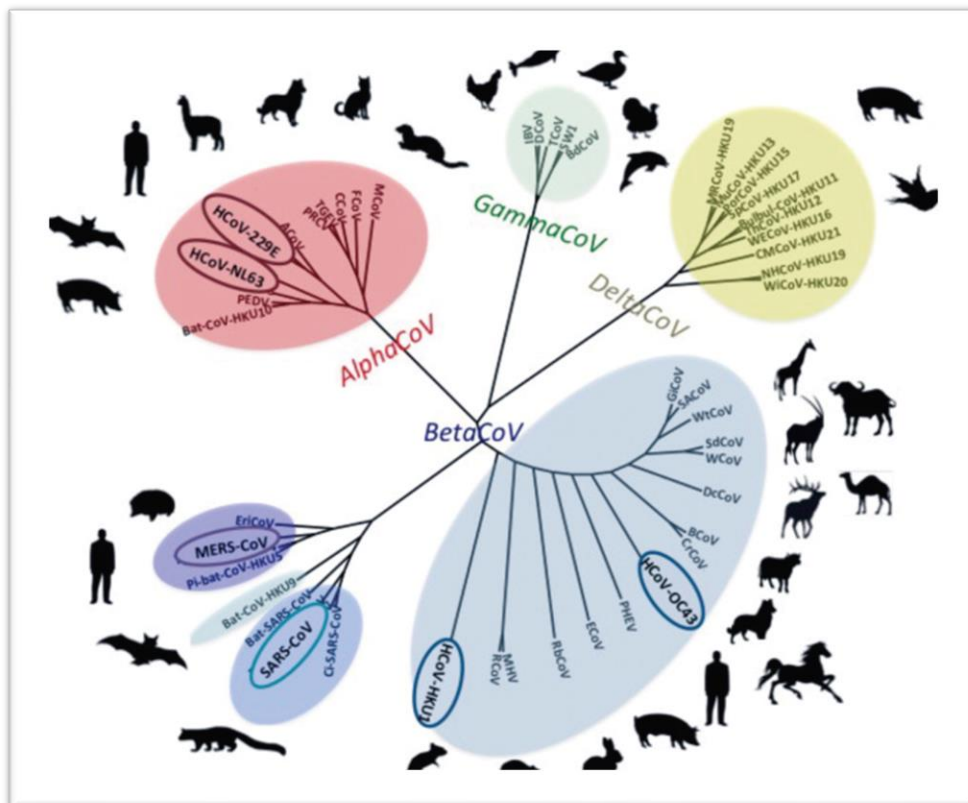


Figure 13: Arbre phylogénétique construit à partir de 51 génomes complets de coronavirus[13].

2.2 Structure du SARS-CoV-2 :

le SARS-CoV-2 forme une particule enveloppée sphérique d'un diamètre de 100-160 nm composés d'un génome d'ARN monocaténaire polarisé d'une taille de 27 à 32 kb et de cinq protéines de structures:[1]

la protéine Spike (S) sous forme trimérique formée de deux sous-unités, S1 qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule, et S2 qui se lie au récepteur cellulaire et qui est incorporée dans la membrane du virus et lui donne son aspect de couronne[14].

la glycoprotéine d'enveloppe [E] qui est une petite protéine membranaire composée d'environ 76 à 109 acides aminés, elle représente un composant mineur du virus, et joue un rôle important dans l'assemblage du virus, la perméabilité membranaire à la cellule hôte et l'interaction virus-cellule hôte[15].

La glycoprotéine de membrane ou protéine [M] est la plus abondante à la surface du virus, elle semble être l'organisateur central de l'assemblage du coronavirus.

l'Hémagglutinine-Estérase [HE] présente à la surface de certains béta coronavirus, il s'agit d'une hémagglutinine similaire à l'hémagglutinine de la virus de la grippe(se lie à l'acide sialique sur les glycoprotéines de surface de la cellule hôte) et possède une activité acétyle-estérase ,elle peut être impliquée dans l'entrée du virus dans cellule hôte, elle n'est pas nécessaire dans la réplication virale mais semble être importante dans la pathogenèse des coronavirus qui contiennent une telle protéine dans leur structure virale[14,16].

la protéine de capsid (N) ,La nucléocapsid icosaédrique à symétrie cubique, formée de l'ARN viral complexé à la protéine N est enchâssée à l'intérieur de l'enveloppe[17,18].

En ce qui concerne l'homologie des nucléotides, le SARS-CoV-2 est à 79,5 % identique à celui du SARS-CoV1 et à 50 % identique à celui du MERS-CoV.

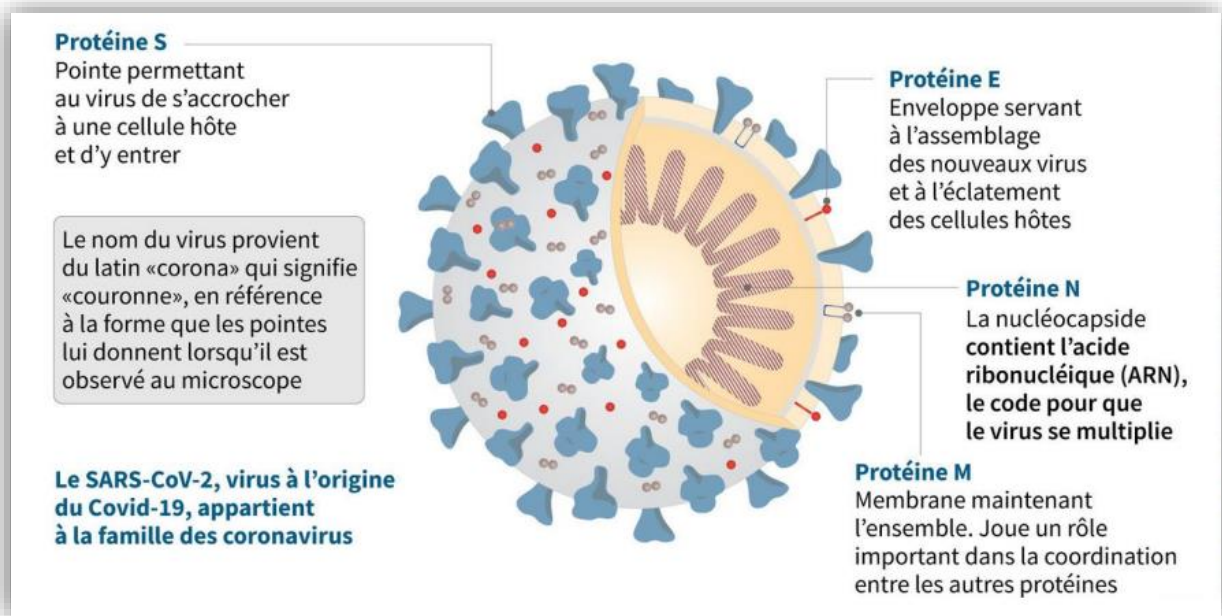


Figure 14: protéines structurales du SARS-CoV-2 et leurs rôles[1].

2.3 Génome du SARS-CoV-2 :

Le génome du SARS-CoV-2 est composé de 13 à 15 cadres ouverts de lecture (ORF), 12 sont fonctionnels contenant environ 30 000 nucléotides[14]. Ces ORF sont organisés en réplicase et protéase (1a - 1b) et en protéines majeures de structure S, E, M et N, qui suivent un ordre d'apparition typique de 5'-3 '[15]. Les deux tiers 5'-terminaux du génome codent pour une polyprotéine, pp1ab, qui est ensuite clivée en 16 protéines non structurales impliquées dans la transcription et la réplication du génome. L'extrémité 3' code pour des protéines structurelles[16].



Figure 15: génomes, gènes et protéines des différents coronavirus[19].

Le gène réplacase (*orf1 a* et *orf1 b*) code pour deux larges polyprotéines (pp1 a et pp1 b) clivées en seize protéines non structurales incluant deux protéases et une ARN-polymérase ARN-dépendante. Le reste du génome code pour les protéines de structures et de multiples ORF via la transcription en ARN sous-génomiques. B. Phylogénie simplifiée des coronavirus humains (HCoV)[14,15].

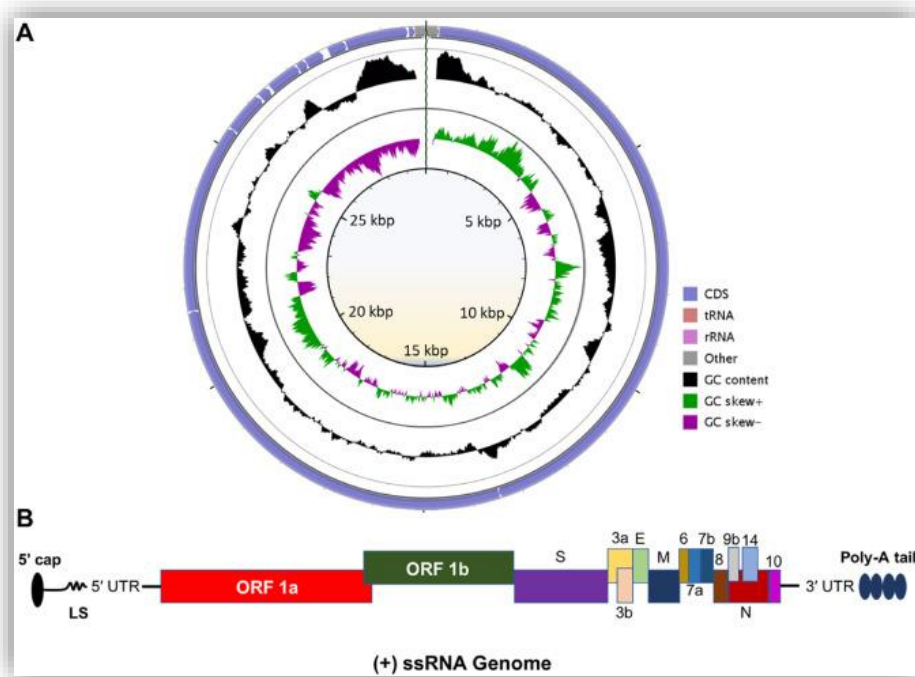


Figure 16: Architecture du génome du SRAS-CoV-2 des protéines structurales (A) et non structurales (B)[14].

2.4 Variants du SARS-CoV2 :

Depuis le début de la pandémie de COVID-19, plusieurs variants du SARS-CoV-2 ont été décrits. Ces variants sont plus transmissibles, induisent une maladie relativement grave, présentent des caractéristiques immunologiques évasives, diminuent la neutralisation à l'aide d'anticorps provenant de personnes vaccinées[20]. L'OMS a classé les mutations du SARS-CoV-2 en variants d'intérêt (VOI), variants préoccupants (VOC) et variants sous surveillance renforcée (VUM)[20,21].

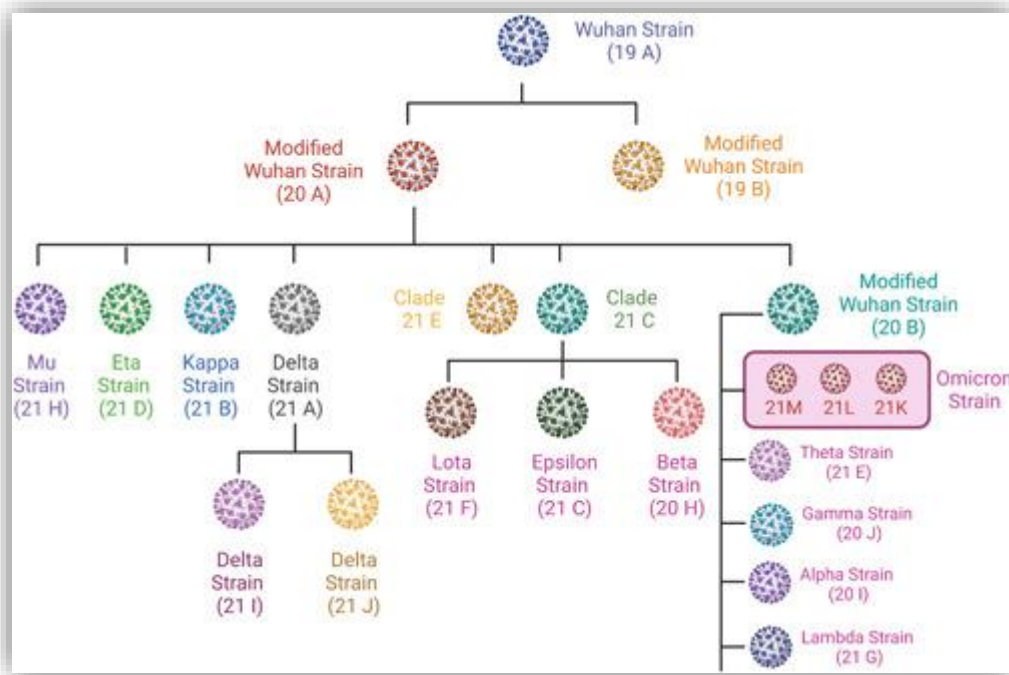


Figure 17: Variants du SARS-CoV-2[22].

Les variants préoccupants(VOC) : sont des souches du virus présentant des mutations ayant des implications phénotypiques établies ou présumées[23]. Ces derniers ont fait l'objet d'une surveillance étroite en raison de leurs caractéristiques potentiellement plus transmissibles, graves, et résistantes aux vaccins et aux traitements, et qui sont[20,22] :

- **Alpha (B.1.1.7) :** premier variant préoccupant décrit au Royaume-Uni fin décembre 2020.
- **Bêta (B.1.351) :** signalé pour la première fois en Afrique du Sud en décembre 2020.
- **Gamma (P.1) :** signalé pour la première fois en Brésil début janvier 2021.
- **Delta (B.1.617.2) :** signalé pour la première fois en Inde en décembre 2020.
- **Omicron (B.1.1.529) :** signalé pour la première fois en Afrique du Sud en novembre 2021.

Les variants d'intérêt (VOI) : sont les souches du virus pouvant potentiellement devenir préoccupants, et qui possèdent des caractéristiques préoccupantes telles qu'une transmissibilité ou une virulence accrue, une réduction de la neutralisation par les anticorps obtenus par

infection naturelle ou vaccination, la capacité d'échapper à la détection ou une diminution de l'efficacité des traitements ou des vaccins[23]. Certains des variants d'intérêt à ce jour comprennent[22] :

Epsilon (B.1.427/B.1.429) : également appelés CAL.20C/L452R, sont apparus en Californie, États-Unis vers juin 2020.

Zeta (P.2) : présente des mutations clés de pointe (L18F ; T20N ; P26S ; F157L ; E484K ; D614G ; S929I ; et V1176F) et a été détecté pour la première fois au Brésil en avril 2020.

Eta (B.1.525) et Iota (B.1.526) : hébergent des mutations clés de pointe (B.1.525 : A67V, Δ69/70, Δ144, E484K, D614G, Q677H, F888L ; B.1.526 : (L5F*), T95I, D253G, (S477N*), (E484K*), D614G, (A701V*)) et ont été détectés pour la première fois à New York en novembre 2020.

Thêta (P.3) : également appelé GR/1092K.V1, porte des mutations clés de pointe (déletion 141-143 E484K ; N501Y ; et P681H) et a été détecté pour la première fois aux Philippines et au Japon en février 2021.

Kappa (B.1.617.1) : héberge des mutations clés ((T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R et Q1071H) et a été détectée pour la première fois en Inde en décembre 2021.

Lambda (C.37) : présente des mutations dans la protéine spike, notamment une mutation appelée L452Q, et a été identifié pour la première fois au Pérou en Août 2020.

Mu (B.1.621) : a été identifié en Colombie en janvier 2021, et présente des mutations de la protéine Spike, qui est la cible des vaccins et des thérapies.

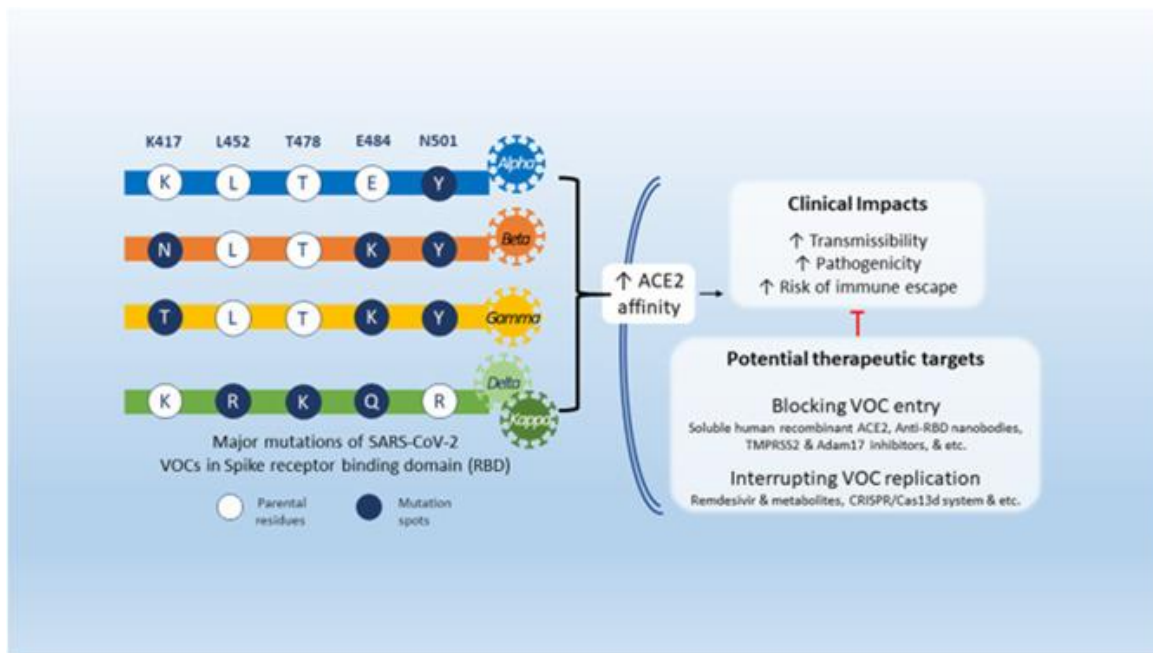


Figure 18: Mutations des variants du SRAS-CoV-2, leurs implications cliniques et cibles thérapeutiques potentielles[20].

Les variants sous surveillance renforcée (VUM) : les variants qui présentent des modifications génétiques soupçonnées d'affecter les caractéristiques du virus ceux pour lesquels l'OMS juge qu'il n'y a pas de preuve scientifique d'un impact phénotypique ou épidémiologique[21]. Ces variants font ainsi l'objet de réévaluations régulières dans l'attente d'éventuelles preuves[21].

2.5 Réplication du virus :

Le cycle infectieux des coronavirus a été largement étudié, il est de prime abord similaire à celui des autres virus à ARN, et comprend les étapes qui suivent[17] :

- ❖ **L'attachement** du virus sur son récepteur cellulaire par l'intermédiaire de la région S1 de la protéine S qui constitue l'étape ultime qui détermine l'infection de l'hôte[24].
- ❖ **La pénétration** : une fois que le virus est attaché à la cellule, le SARS-CoV utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur pour accéder au cytosol de la cellule hôte par un clivage protéolytique dépendant de l'acide de la protéine S par une protéase membranaire TMPRSS2 et même en l'absence de ses peptidases, il pénètre dans la cellule hôte par endocytose[17].

- ❖ **La décapsidation** : la libération du génome viral à ARN dans le cytoplasme, en perdant son enveloppe virale.

- ❖ **Réplication et traduction** : Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication[17]. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales[24].[1]

- ❖ **Assemblage** : Les particules virales sont assemblées dans les vésicules à parois lisses dans le compartiment intermédiaires du réticulum endoplasmique Golgi (ERGIC)[25].

- ❖ **Maturation et libération** : les particules virales assemblées subissent des modifications post transcriptionnelles pour devenir infectieuses et matures, puis elles se libèrent de la cellule hôte détruite, pour infecter de nouvelles cellules[26].

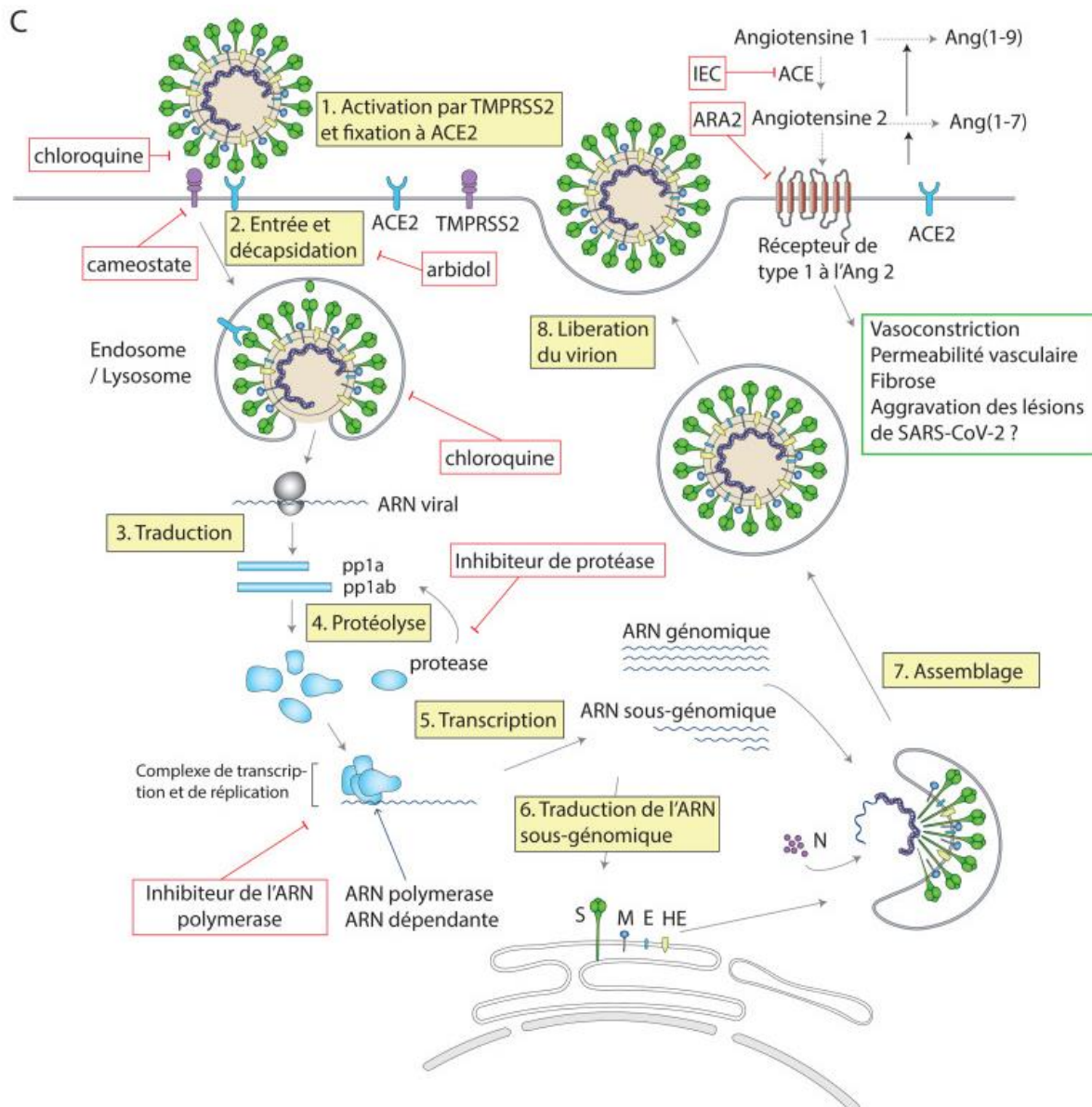


Figure 19: Mécanisme d'entrée et cycle de réplication du Sars-cov-2[1].

2.6 Mode de transmission :

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires chargées de particules virales pouvant infecter un sujet susceptible[1], soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte)[27]. Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes[28].

L'exposition prolongée à une personne infectée (être à moins de 1 mètre

pendant au moins 15 minutes) et les brèves expositions à des individus qui sont symptomatiques sont associées à un risque plus élevé de transmission, tandis que les brèves expositions à des contacts asymptomatiques sont moins susceptibles d'entraîner une transmission[29].

Les patients contagieux peuvent être pré-symptomatiques, pauci-symptomatiques, symptomatiques et asymptomatiques[30]. La période d'incubation médiane se situe entre 2 et 15 jours[31]. La période de contagiosité maximale serait de 2 à 3 jours avant, et jusqu'à 8 jours après le début de symptômes[31].

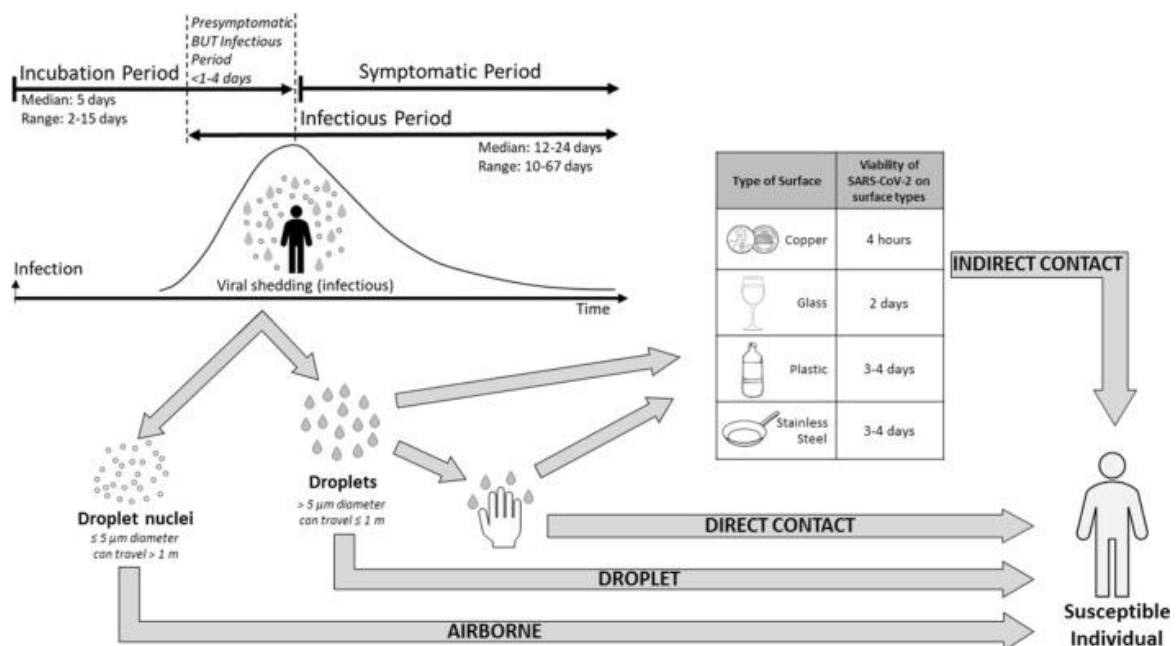


Figure 20: Mode et durée de transmission du SARS-CoV-2[28].

Bien que le virus soit également détecté dans les selles [32] et le sang des patients infectés[32,33], il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative ni d'une transmission intra-utérine du virus[34,35].

3. Physiopathologie :

Le SARS-CoV-2 cible les cellules humaines exprimant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, principalement les cellules épithéliales nasales et bronchiques, les pneumocytes, les cellules endothéliales vasculaires, ainsi que les cellules épithéliales rénales, de

la peau et du tube digestif[36,37]. D'autres récepteurs du SARS-CoV-2, comme CD147 et CD26, ont depuis été décrits notamment sur les cellules immunitaires[37].

Le virus SARS-CoV-2 pénètre dans l'organisme principalement par les voies respiratoires, en se fixant aux récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la protéine S de la structure virale[38].

Après sa pénétration dans la cellule hôte, le virus utilise sa machinerie cellulaire pour se répliquer en produisant de nouvelles particules virales, entraînant ainsi la propagation du virus dans l'organe du corps humain[39].

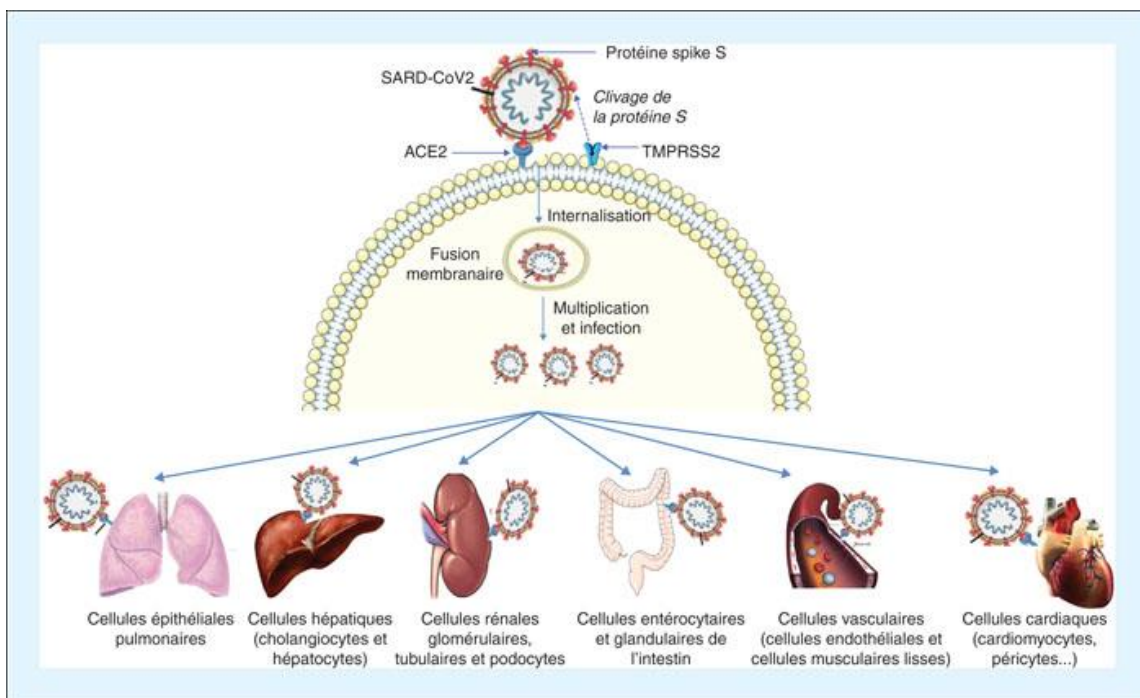


Figure 21: Mécanisme de pénétration du SARS-CoV-2 dans les cellules.

Les cellules infectées de l'épithélium respiratoire génèrent des signaux d'alarme, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptor, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4), qui vont par la suite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1)[40], induisant la sécrétion de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6), entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1)[41]. ces derniers ont un double rôle : ils inhibent la réplication virale, et

stimulent l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées[42].

Les cellules épithéliales, les cellules dendritiques les macrophages alvéolaires étant les principaux composants de l'immunité innée[43], se déplacent vers les ganglions lymphatiques drainants pour présenter des antigènes viraux via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 et de type 2 aux lymphocytes T CD4, CD8 et aux lymphocytes B stimulant ensuite l'immunité humorale et cellulaire de l'organisme[44].

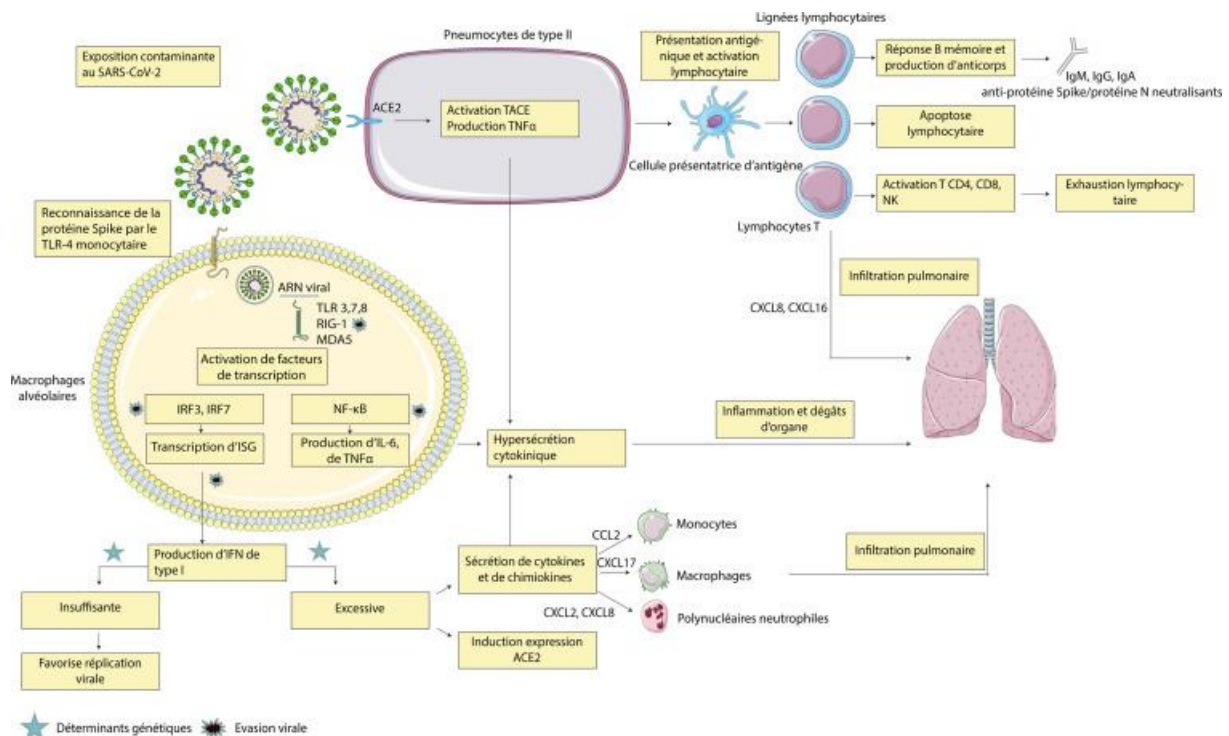


Figure 22: Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2[1].

Une dérégulation de cette réponse immunitaire peut aboutir à un défaut d'élimination du virus par les différents mécanismes d'évasion virale favorisant une amplification de la réponse inflammatoire devenant prolongée et excessive, génératrice de lésions tissulaires induite par l'hôte correspondant à un tableau clinique appelé « orage cytokinique »[45]. Durant cette phase dysimmunitaire, des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les

patients atteints de COVID-19 sévère (IL2, IL6, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et $TNF\alpha$), ce qui explique l'aggravation de la symptomatologie respiratoire, et du syndrome inflammatoire des patients à ce stade, en général vers le 8ème jour du début des symptômes[46].

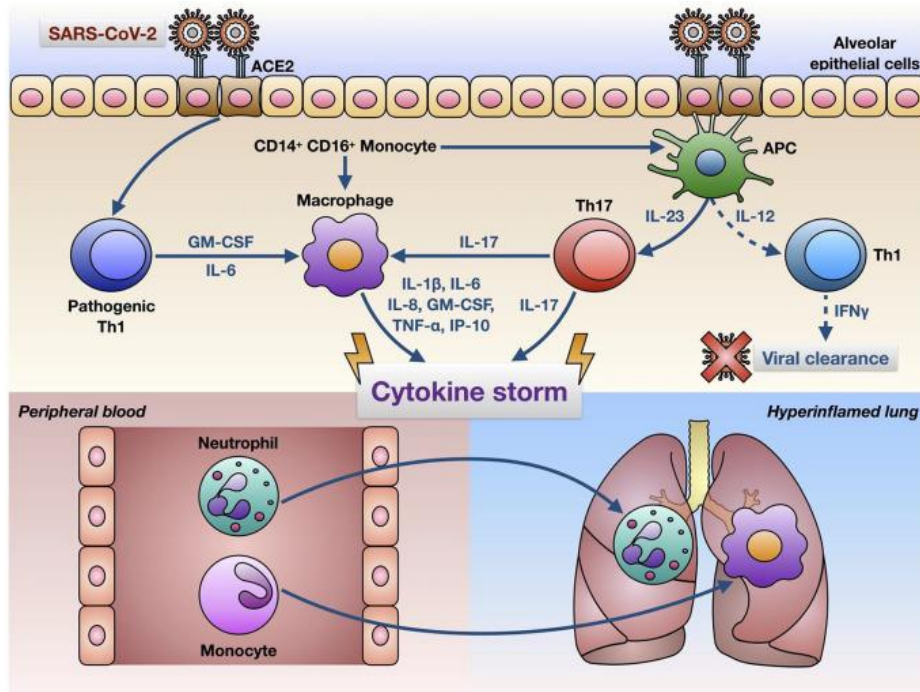


Figure 23: Mécanismes de l'orage cytokinique induite par le SRAS-CoV-2 dans les poumons infectés.

Une lymphopénie profonde peut être une caractéristique commune dans l'infection par le SARS-CoV-2, et être un facteur critique associé à la gravité de la maladie et à la mortalité[47]. La réduction rapide du nombre de lymphocytes dans le SARS a été attribuée à deux mécanismes, la redistribution des lymphocytes circulants ou l'épuisement des lymphocytes par apoptose ou pyroptose[48].

En cas de réaction inadaptée et exagérée, Des infiltrats inflammatoires mononucléaires et des œdèmes interstitiels se développent[49], déclenchant une réaction inflammatoire systémique qui peut causer dommages à plusieurs organes[50]. Les poumons étant le principal site de dommage provoquant des lésions tissulaires à l'origine d'épaississement de la paroi alvéolaires et d'altération de la capacité respiratoire pouvant aller jusqu'au Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)[45,51].

Dans certains cas le SARS-CoV-2 peut être responsable d'une activation fulminante de la coagulation et d'une consommation de facteurs de coagulation[52]. L'inflammation des tissus pulmonaires et des cellules endothéliales pulmonaires déclenche une thrombo-inflammation aboutissant à un dépôt de micro-thrombus et un dysfonctionnement micro vasculaire, à l'origine de la forte incidence de complications thromboemboliques, telles que les thromboses veineuses profondes, et les accidents vasculaires cérébraux[53,54].

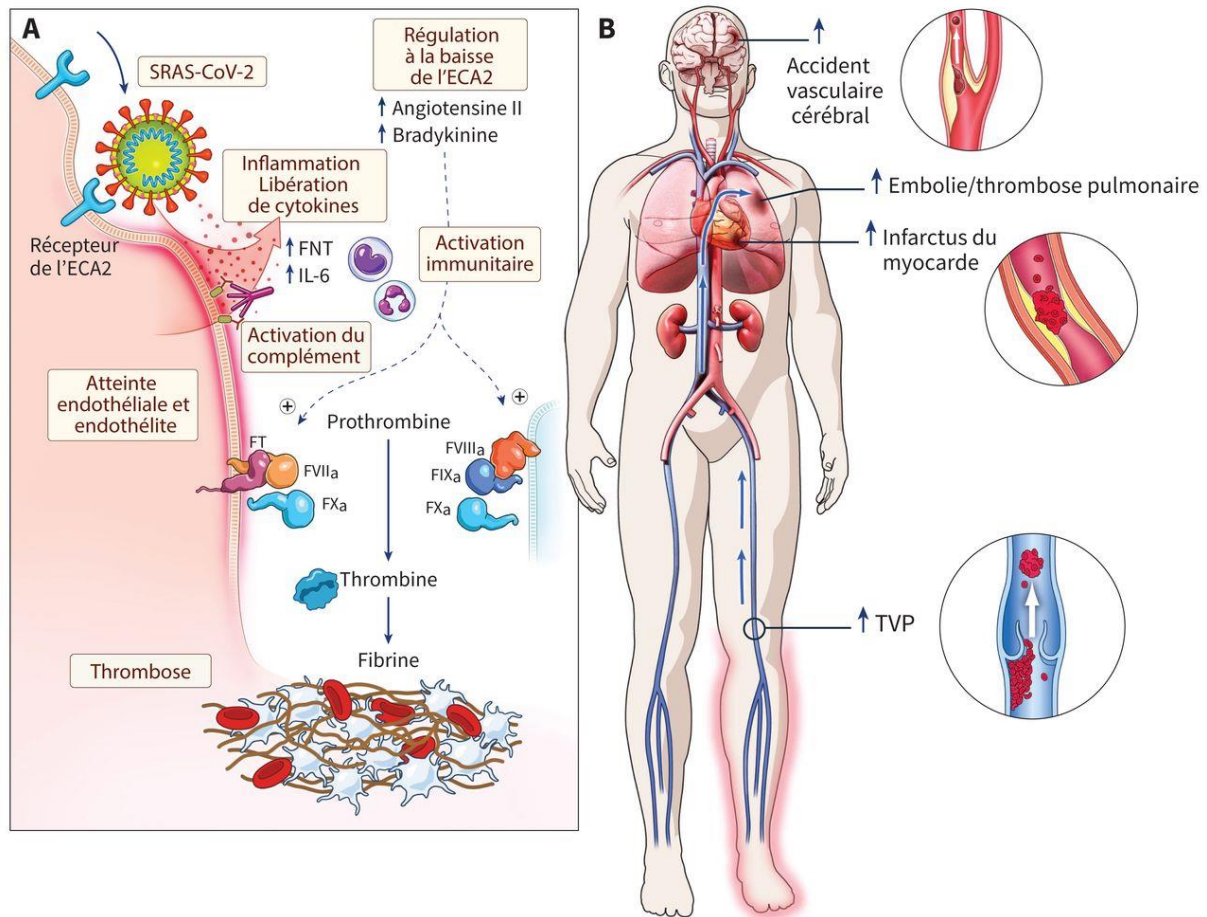


Figure 24: Mécanismes possibles de la coagulopathie dans COVID-19 et répercussions cliniques.

4. Manifestations cliniques de la maladie :

4.1 Symptômes et formes cliniques :

L'infection à SARS-CoV-2 présente un large spectre de manifestations cliniques allant d'une infection asymptomatique ou paucisymptomatiques (dans 80% des cas) à une infection sévère[55], classiquement une pneumonie, nécessitant une hospitalisation (dans 15 à 29% des

cas) nécessitant la ventilation mécanique et le soutien dans une USI[56], à des manifestations multi-organiques et systémiques en termes de septicémie, de choc septique et de défaillance multiviscérale, nécessitant une hospitalisation en réanimation[57,58].

Diverses présentations cliniques ont été observées, avec des taux d'incidence variables, allant des symptômes neurologiques isolés aux manifestations gastrointestinales, en passant par des éruptions cutanées[59]. Cependant, l'atteinte respiratoire demeure la forme clinique prédominante, tandis que les autres organes sont moins fréquemment affectés[60].

De nombreux symptômes de la COVID-19 ont été décrits à ce jour[61]. Parmi les plus fréquents, on relève[62,63] :

- ❖ La fièvre (dans environ 50 % des formes non sévères et 85 % des formes sévères).
- ❖ La toux sèche (dans environ 30 % et 60 %).
- ❖ La fatigue (environ 40 %).
- ❖ Les expectorations (environ 30 %).
- ❖ La dyspnée (dans 20 à 40 %).
- ❖ Les myalgies (entre 20-50 %).
- ❖ Les céphalées semblent plus fréquentes chez les patients ayant une forme peu grave ne nécessitant pas d'oxygénothérapie 55 % des cas contre 10 % chez les patients hospitalisés[63,64].
- ❖ L'anosmie et l'agueusie, retrouvées dans 50 % et 40 % des cas environ[65].
- ❖ Plus rarement, ont été rapportés : des douleurs thoraciques (dans environ 15 % des cas) ; des maux de gorge (15 %) ; des diarrhées (7,5 %) ; une congestion nasale ou une rhinorrhée (7 %) ; des nausées et/ou vomissements (5 %) ; des douleurs abdominales (5 %) ; et une hémoptysie (moins de 2 %)[63,66].

❖ Environ 5 % des patients atteints nécessitent l'admission en unité de soins intensive USI, 2 à 3 % requièrent une ventilation invasive, et 1,5 à 2,5 % décèdent de formes sévères de COVID-19.

4.2 Facteurs de risque de forme grave :

- ❖ Âge \geq 65 ans.
- ❖ ATCD cardiovasculaire : HTA compliquée, AVC, coronaropathie, Insuffisance cardiaque NYHA III ou IV.
- ❖ Diabète chronique non équilibré ou avec complications.
- ❖ Pathologie respiratoire chronique susceptible de décompenser.
- ❖ Insuffisance rénale chronique dialysée.
- ❖ Cancer sous traitement (hors hormonothérapie).
- ❖ Immunodépression : Médicamenteuse, Infection à VIH non contrôlée ou avec $CD4 < 200/mm^3$, Greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, Hémopathie maligne en cours de traitement.
- ❖ Cirrhose \geq stade B.
- ❖ Obésité $IMC > 30$.
- ❖ Grossesse à partir du 3ème trimestre.

4.3 Critères de sortie :

- La stabilité respiratoire avec sevrage en $O_2 \geq 24h$ dans l'idéal.
- Possibilité d' O_2 à domicile si $\leq 4 L/mn$ et surveillance active.
- Possibilité d'isolement à domicile ou en hébergement collectif si domicile contre-indiqué (CI = absence de pièce individuelle, proche à risque à domicile,

intolérance au confinement, inobservance prévisible).

- Un test PCR négatif.

5. Diagnostic :

Le diagnostic du COVID-19 est basé sur les antécédents cliniques et épidémiologiques du patient, ainsi que sur les résultats d'examens cliniques, biologiques et radiologiques.

5.1 Diagnostic biologique :

a) La RT-PCR :

La méthode de diagnostic la plus courante est la détection moléculaire à l'aide d'un test d'amplification en chaîne par polymérase RT (transcription inverse) -PCR ou la RT-PCR en temps réel utilisant l'ARN extrait d'échantillons des voies respiratoires, comme les écouvillonnages nasopharyngé et oropharyngé, les expectorations, les aspirations trachéales profondes ou le lavage broncho-alvéolaire[67]. La sensibilité de la RT-PCR est estimée à 65 %, et la spécificité de 83 %[68].

Les facteurs modifiant la sensibilité du test comprennent la technique de prélèvement, le temps écoulé depuis l'exposition et la source de l'échantillon. Le prélèvement le plus sensible est le lavage bronchoalvéolaire (93 %), suivi par les expectorations (72 %), les écouvillonnages nasopharyngé (63 %) et oropharyngé (32 %)[69].

Malgré des études démontrant la présence du virus dans les selles, le sang et les urines, cependant leur sensibilité demeure limitée < 50 %[51].

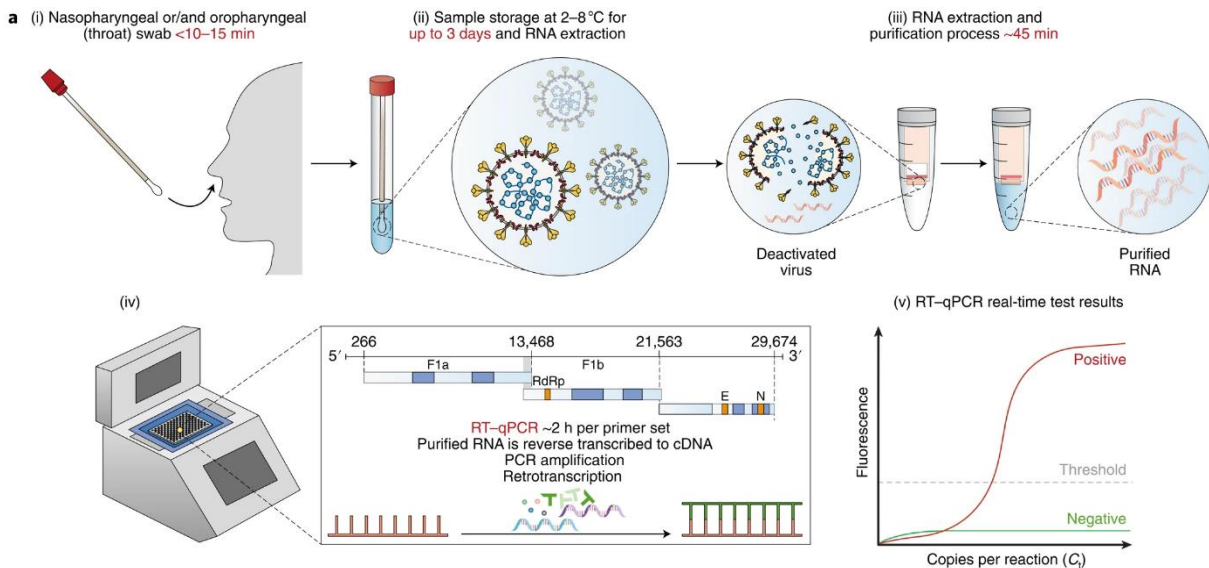


Figure 25: la détection de l'infection par le SRAS-CoV-2 par RT-PCR[70].

Le prélèvement nasopharyngé est le prélèvement de référence, il consiste à introduire l'écouvillon dans la narine jusqu'au nasopharynx et à récupérer autant de cellules que possible par légère rotation de l'écouvillon afin de rechercher la présence du matériel génétique du coronavirus[71]. Les échantillons respiratoires sont adressés au laboratoire par un transporteur en utilisant un conditionnement triple emballage (tube – contenant rigide à visser – Biotainer rigide UN 3373), et peuvent être mis au réfrigérateur à 4°C pendant un maximum de 3 jours et être traités par le laboratoire, idéalement analysés aussi tôt que possible après le prélèvement[72].

b) La RT-LAMP :

L'amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse (LAMP), est une méthode d'amplification visuelle rapide ciblant le gène RdRp, permettant d'obtenir des premiers résultats en cinq minutes en cas de positivité et un résultat final en 13 minutes pour les négatifs[73,74]. Dans une étude qui avait pour but de comparer l'efficacité de la RT-PCR et RT-Lamp a révélé que la sensibilité des deux tests est identique, mais la spécificité de cette technique est supérieure à la sérologie[75].

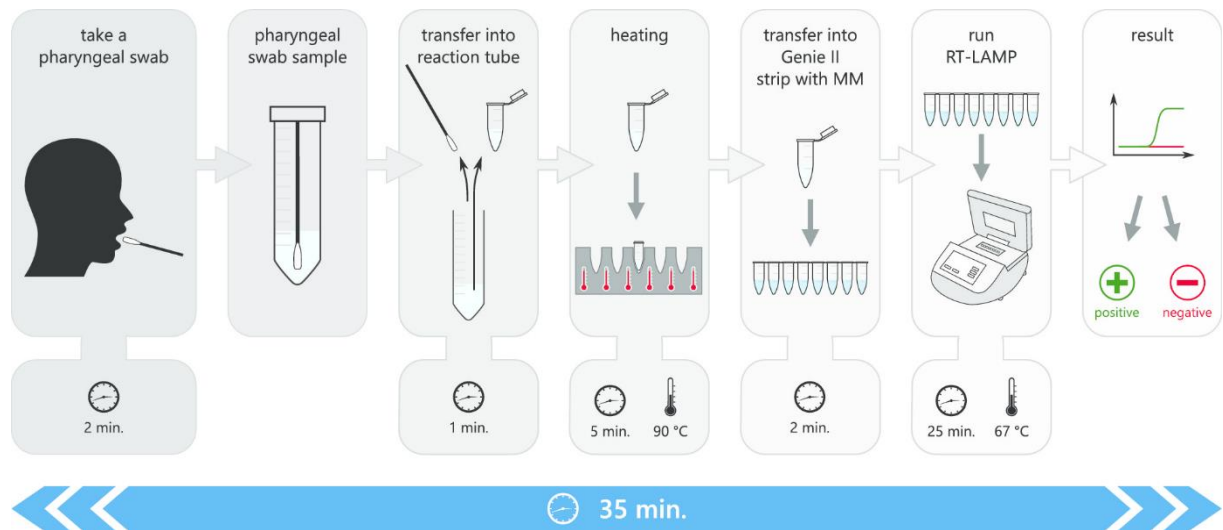


Figure 26: schématique des Étapes de la RT-LAMP.

c) Les Tests antigéniques :

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2 à partir d'un prélèvement nasopharyngé ou des voies respiratoires basses[76]. Ils permettent, comme pour la détection du génome viral, de poser un diagnostic précoce d'infection dès la phase aiguë[77]. L'intérêt de ce test par rapport au RT-PCR est d'accélérer et de faciliter la réalisation du test et son rendu de résultats. Les tests antigéniques peuvent être très rapides (15 à 30 minutes) et sont faciles d'utilisation. Cependant, leur sensibilité est moindre que celle des tests RT-PCR[78]. Les tests antigéniques doivent avoir une sensibilité d'au moins 80 % et une spécificité d'au moins 99 % pour la détection du Sars-CoV-2, c'est-à-dire que 20 % des personnes infectées sont susceptibles d'avoir un résultat négatif et que 1 % des non infectés sont susceptibles d'avoir un résultat positif[79].

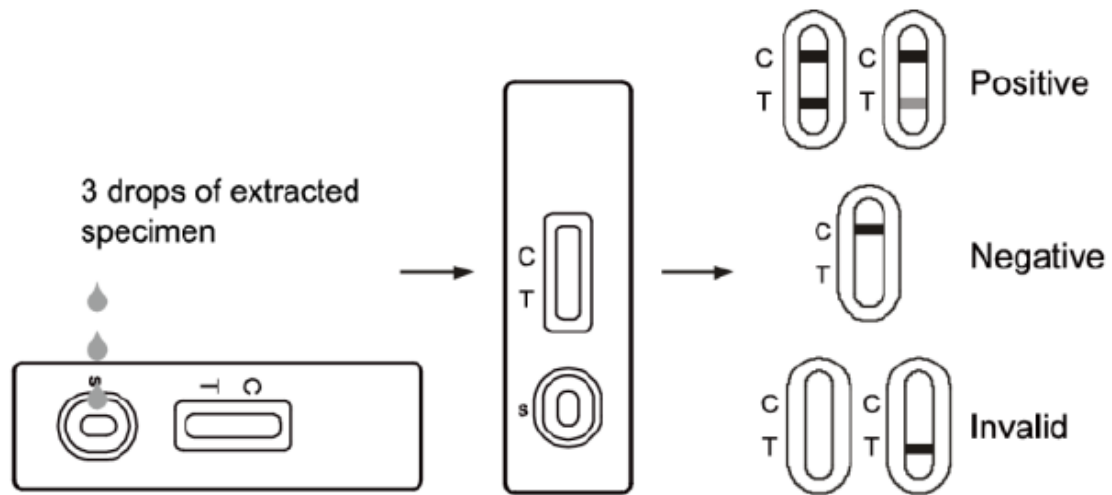


Figure 27: Lecture et interprétation des résultats du test rapide antigénique.

d) Les Tests sérologiques :

Les tests sérologiques permettent la détection qualitative et semi-quantitative d'anticorps (Ac) spécifiques produits par l'organisme après et dirigés contre le virus ; Les anticorps de type IgM apparaissent à partir de J7 et les anticorps de type IgG à compter de J10[80]. Ces tests sont effectués sur des échantillons de sang et pourraient être utilisés pour identifier les patients ayant développé une immunité contre le SARS-CoV-2, qu'ils soient symptomatiques ou non[81]. Il existe principalement deux types de test sérologiques : les tests de détection d'anticorps IgG et IgM, et les tests de neutralisation. L'un des inconvénients des tests sérologiques est la sensibilité limitée à un stade précoce[82].

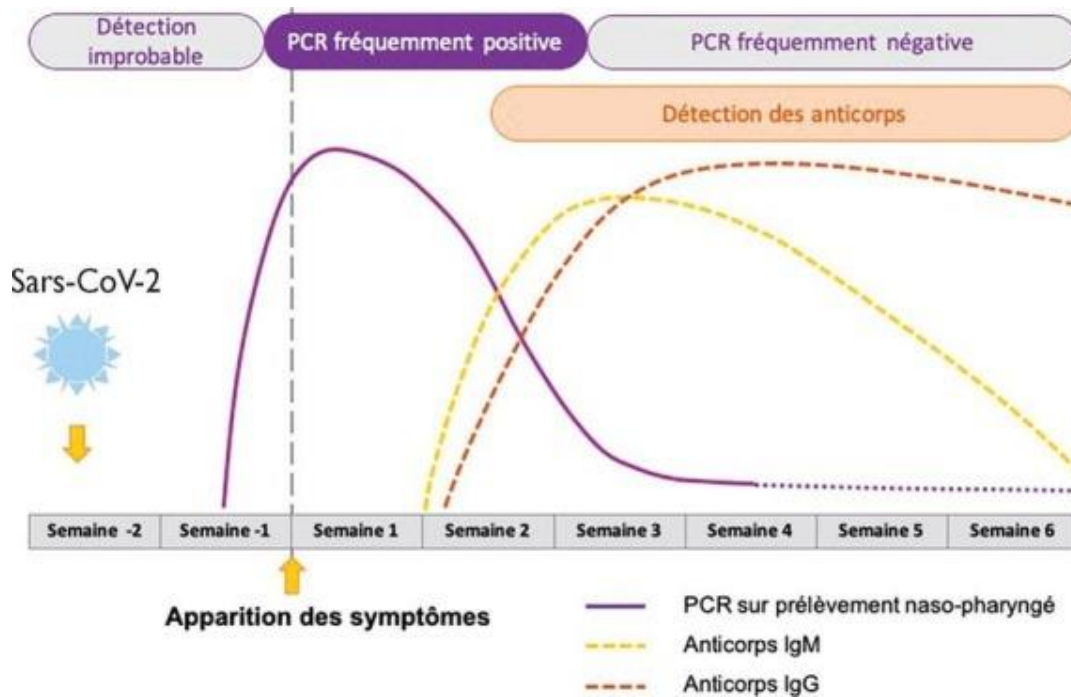


Figure 28: Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection[74].

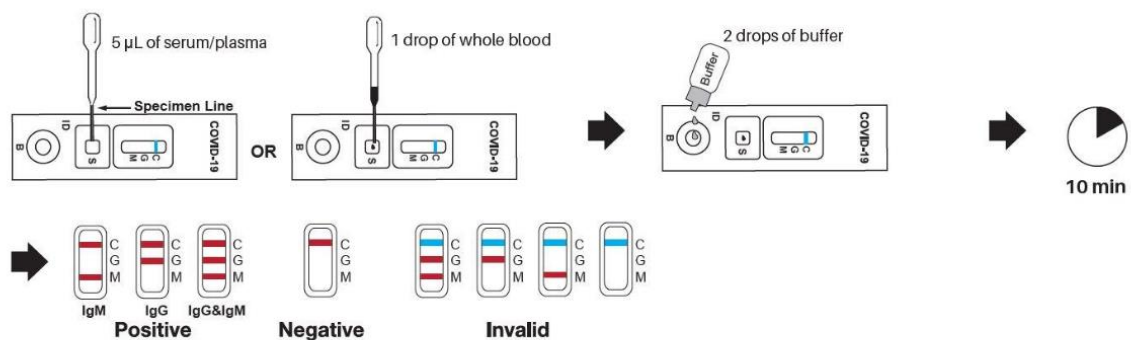


Figure 29: Détection qualitative des IgG et des IgM du SARS-CoV-2.

5.2 Diagnostic radiologique :

a) Radiographie thoracique :

L'imagerie radiologique joue un rôle fondamental dans le processus de diagnostic, la prise en charge, le suivi, l'évaluation de la gravité et la réponse aux traitements, aussi pour éliminer les diagnostics différentiels (suspicion de pneumothorax, de pleurésie)[83]. bien que La radiographie thoracique standard soit moins sensible (sensibilité inférieure à environ 69%) que la tomodensitométrie pour la détection de pneumonie à COVID-19 aux stades initiaux de la maladie elle est généralement le test d'imagerie de première intention chez les cas suspects

deCOVID-19 ou confirmés, en raison de son utilité, de sa disponibilité et de son faible coût[84]. L'examen radiographique pulmonaire montre généralement des opacités alvéolaires multifocales bilatérales, qui tendent à se confondre jusqu'à l'opacité complète du poumon. Ces lésions radiologiques dont souvent le résultat d'une pneumonie ou d'autres complications associées comme l'épanchement pleural[85,86].

Le recours à la RT, compte tenu de ces données, permettrait d'alléger la tâche du service de radiologie et de pallier la réduction de la disponibilité du scanner dans certains centres causée entre autres par les mesures d'hygiène drastiques à appliquer après chaque utilisation[87].

Méthodes d'évaluation de la gravité de l'atteinte pulmonaire secondaire au COVID-19 par radiographie pulmonaire.

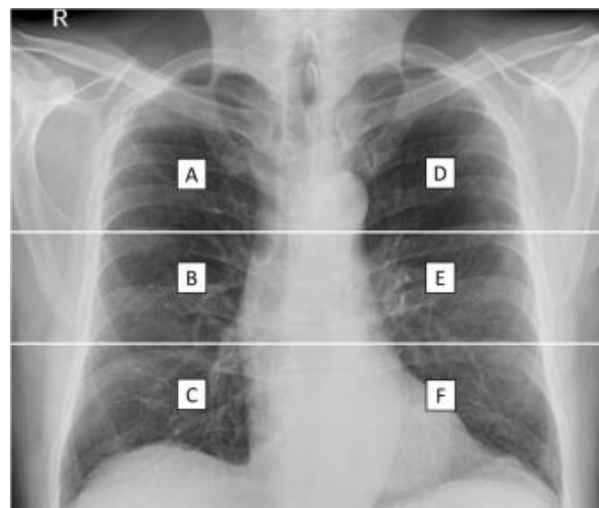


Figure 30: Méthode de notation de Borghesi et al, utilisant une ligne horizontale en haut (bord inférieur de la crosse aortique) et une ligne horizontale en bas (bord inférieur de la veine pulmonaire inférieure droite), 6 champs pulmonaires sont obtenus. Chaque champ se voit attribuer une note basée sur les résultats radiologiques avec une note maximale de 18 : (0 = aucune anomalie ; 1 = des infiltrats interstitiels ; 2 = des infiltrats alvéolo-interstitiels à

prédominance interstitielle ; 3=des infiltrats alvéolo-interstitiels à prédominance alvéolaire)[88,89].

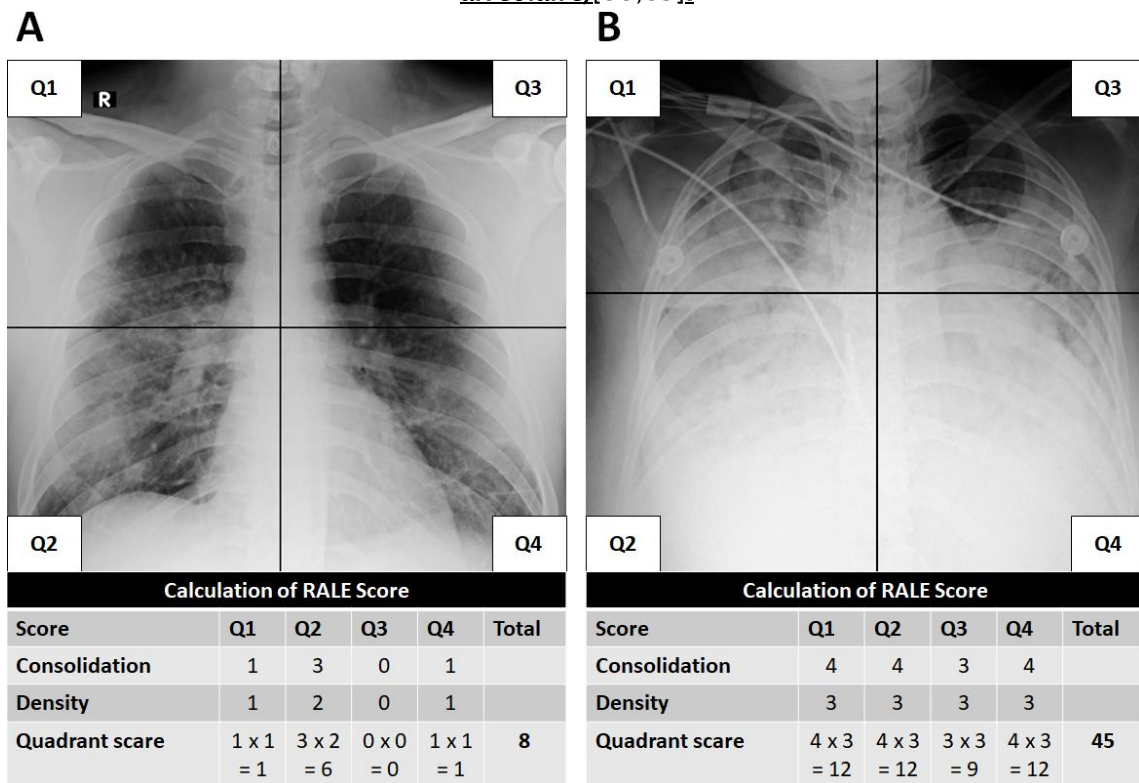


Figure 31: Exemples de notation RALE chez des cas positifs de COVID-19.

La méthode « Radiographic Assessment of Lung Edema » (RALE), initialement conçue pour évaluer la gravité de l'œdème pulmonaire aigu. En utilisant une ligne verticale (le long de la colonne vertébrale) et une ligne horizontale (le long du bord inférieur de la bronche principale gauche), 4 quadrants sont obtenus. Chaque quadrant va attribuer un score de 0 à 4 en fonction de l'étendue de la consolidation ou des opacités en verre dépoli (0 = pas de lésions ; 1 < 25 % ; 2 = 25 % -50 % ; 3 = 50 %-75% ; 4 > 75%). Ces scores doivent être multipliés par un autre score attribué à la densité de consolidation (1 = naissante, 2 = modérée, 3 = dense). La note maximale est de 48[89].

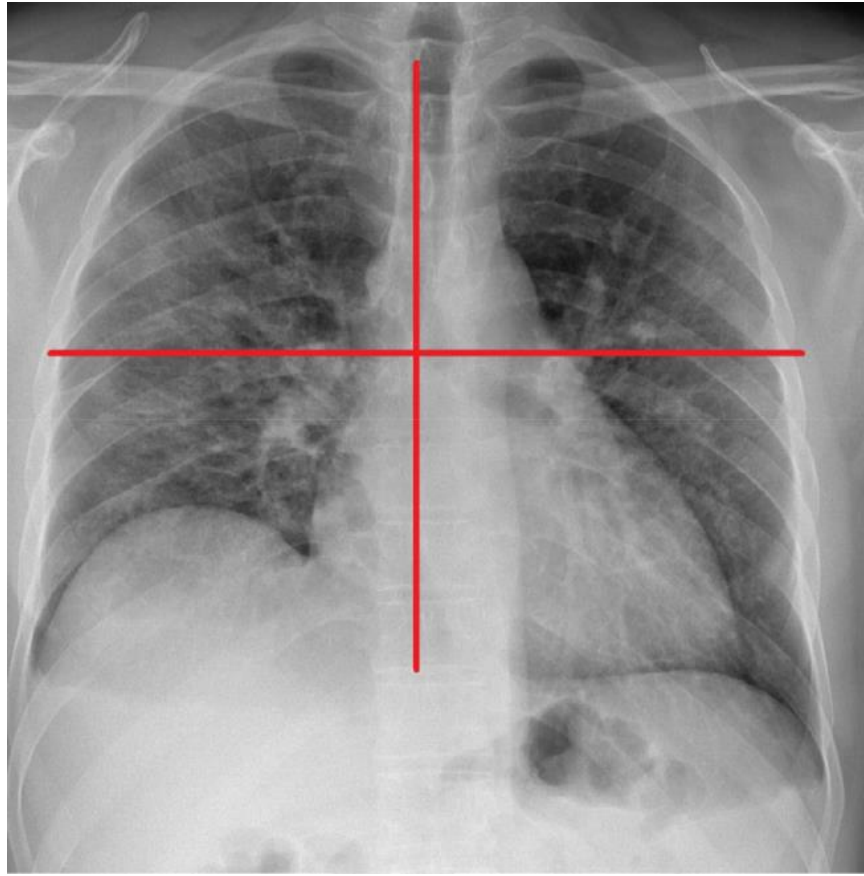


Figure 32: Méthode de notation de Schalekamp et al, en divisant le thorax en 4 quadrants. Chaque quadrant va attribuer un score de 0 à 2. Où 0 = aucune implication ; 1 = atteinte modérée (0-50 % du parenchyme pulmonaire) ; et 2 = atteinte sévère (> 50 % du parenchyme) avec un Score maximal de 8[90].

b) La Tomodensitométrie thoracique TDM :

La tomodensitométrie thoracique à haute résolution est la méthode de choix dans l'étude de la pneumonie à COVID-19, même aux stades initiaux[91]. Elle est considérée comme le test d'imagerie le plus sensible, avec une sensibilité rapportée allant jusqu'à 97 %[92]. Le scanner thoracique initial, réalisé sans injection de produit de contraste, est indiqué chez les patients ayant un diagnostic suspecté ou confirmé de COVID-19, présentant des signes de gravité clinique initiaux ou secondaires, nécessitant une prise en charge hospitalière[93]. En revanche, il faut poursuivre l'exploration par un scanner injecté en cas de discordance clinico-radiologique (signes de gravité sans explication radiologique), ou d'aggravation

du tableau clinique chez un cas de COVID-19 connu, notamment en service de réanimation[94,95].

Les données scannographiques montrent que le tableau radiologique est celui d'une pneumopathie virale[96], mais la topographie périphérique des lésions, la présence de fines réticulations et l'épaississement péri-bronchovasculaire sont plus fréquemment retrouvés dans la pneumonie COVID-19[97].

Les lésions scannographiques les plus typiques de COVID-19 sont :

- Les opacités en verre dépoli (68 à 83 % des cas) : Le signe le plus précoce, présent surtout au stade initial[98]. Ces opacités sont arrondies, nodulaires, asymétriques non systématisées, n'effacent pas les contours des structures vasculaires sous-jacentes, multifocales, bilatérales dans 80% des cas, et prédomine classiquement dans les régions périphériques (dans plus de $\frac{3}{4}$ des cas), postérieures et basales[99,100]. Elles peuvent traduire soit un comblement incomplet de la lumière alvéolaire soit une surcharge du compartiment interstitiel[99].
- Réticulation périphérique : images linéaires dites « en maille », due à l'épaississement et la distorsion de l'interstitium interlobulaires et intra-lobulaires[101].
- « Crazy-paving » (15 à 34 %) : signe évocateur d'une forme sévère, observé dans un stade plus tardif. Cet aspect radiologique est le reflet du développement des réticulations intra-lobulaires et interlobulaires au sein des zones en verre dépoli, traduisant la coexistence d'une atteinte alvéolaire et interstitielle[102,103].
- La condensation linéaire : observée en particulier chez les patients en USI[104], isolée dans 24 % des cas ou associée à des opacités en verre dépoli dans la majorité de cas 44 %[105]. Elle se traduit par une augmentation de

la densité du parenchyme effaçant les contours des vaisseaux et des parois bronchiques, et traduisant le remplacement pathologique de l'air alvéolaire par du liquide, des cellules ou des tissus[106,107].

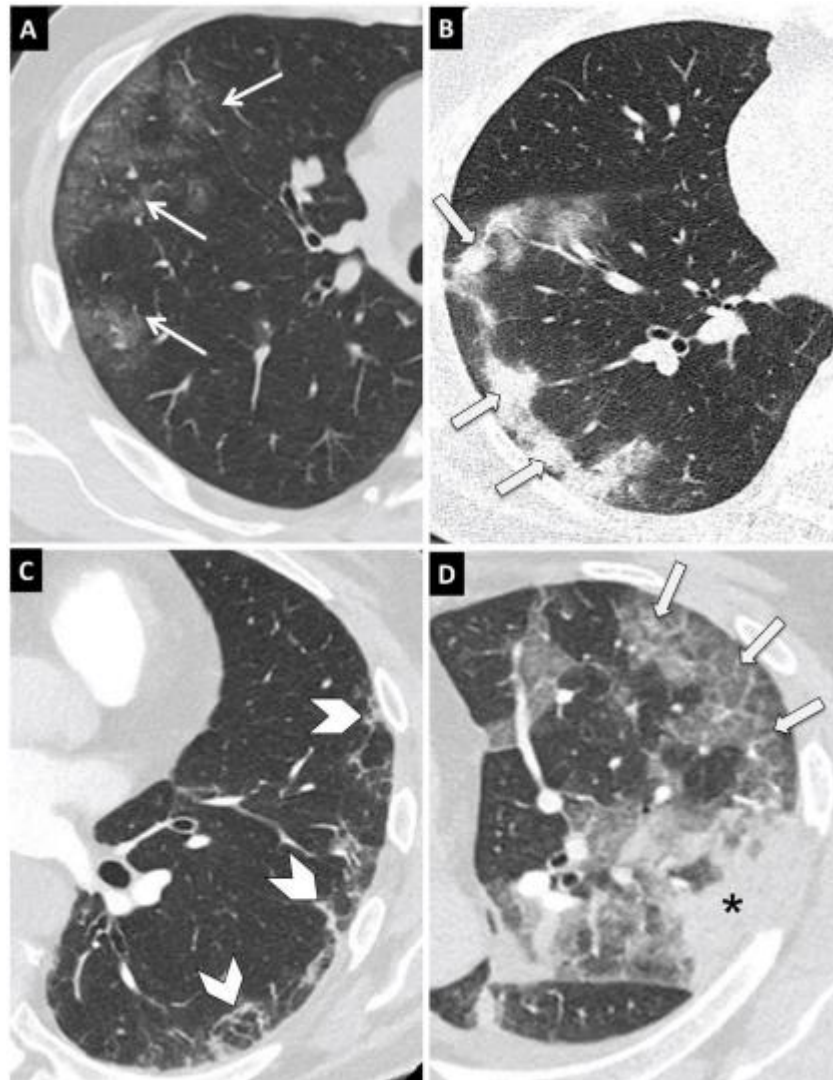


Figure 33: Résultats scannographiques typiques de COVID-19[86].(A) Opacités en verre dépoli à morphologie arrondie et à distribution périphérique.(B) Consolidations à prédominance périphérique et sous-pleurale.(C) Réticulation avec une localisation périphérique et sous-pleurale.(D) Opacités périphériques en verre dépoli avec épaissement septal interlobulaire et intra-lobulaire superposé, réalisant un pattern de crazy-paving.

Les aspects scanographiques atypiques :

- Signe du halo inversé : consolidation en forme de croissant ou d'anneau avec surcroît d'opacité en verre dépoli centro-lésionnel, évocateur d'un pattern de pneumonie organisée[98].

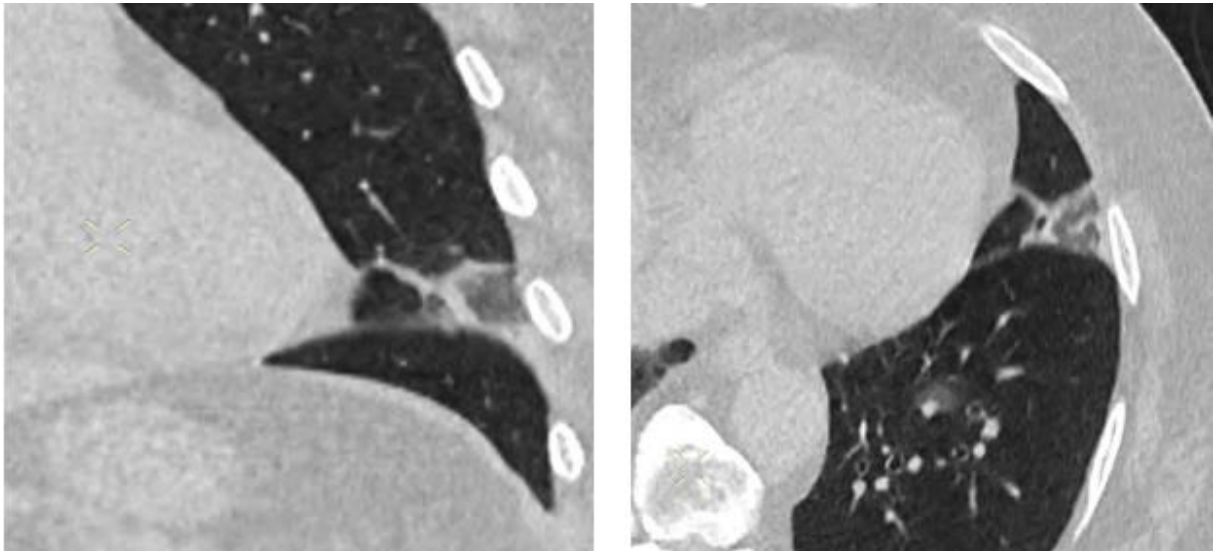


Figure 34: une opacité annulaire au sein du segment linguale inférieur associée à une zone de verre dépoli centro-lésionnelle (signe du Halo inversé)[108].

- Le bronchogramme aérique : visualisation d'une structure bronchique hypodense, inférieur à 5 mm, au sein d'une plage de condensation, évocateur d'un comblement alvéolaire soulignant les structures aériques[86].
- Le signe de « l'élargissement vasculaire » : il s'agit d'une augmentation du calibre des vaisseaux pulmonaires au sein des zones pathologiques (péri-lésionnels ou intra-lésionnels) ou en périphérie, due à une lésion de la paroi capillaire et une altération de la vasoconstriction réflexe attendue, traduisant l'atteinte du compartiment endothélial et l'hyper-inflammation locale[109].

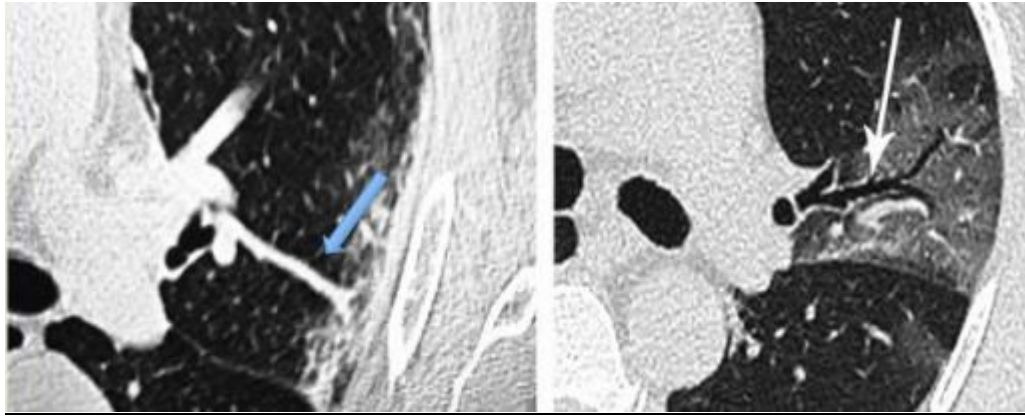


Figure 35: SIGNE DU "VAISSEAU ELARGI"[108].

- La distorsion bronchique et bronchiolaire : présente au sein des zones de condensation rétractile, correspond à un bronchogramme aérien associé à une irrégularité des parois bronchiques, secondaire aux remaniements parenchymateux liés aux processus de réparation alvéolaire à type de pneumonie organisée ou de dommages alvéolaires diffus[108].

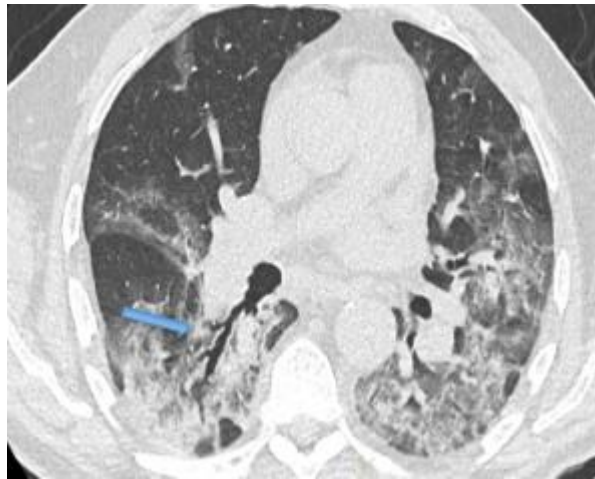


Figure 36: montrant des opacités mixtes avec irrégularités et distorsion broncho-vasculaire au niveau du lobe inférieur droit[108].

Il existe une corrélation entre l'évolution des lésions parenchymateuses, la durée de la maladie et l'évolution clinique du patient[83,98]. La cinétique d'évolution des lésions pulmonaires comprend Quatre stades évolutifs :

- 0 à 4 jours après le début des symptômes : les opacités en verre dépoli prédominant et peuvent être en plages ou nodulaires[110]. Plus de la moitié des

patients peut avoir une TDM thoracique normale dans les 3 premiers jours[111,112].

- 5 à 8 jours : marquée par l'extension rapide des lésions en verre dépoli devenant bilatérale et diffuse, avec une atteinte multi-lobaire, ainsi que le développement de réticulations au sein des zones en verre dépoli "crazy-paving"[111,113].
- 9 à 13 jours : les zones en verre dépoli vont progressivement se modifier et se condenser d'où la prédominance des condensations et des lésions mixtes[111,112]. Elles peuvent aussi présenter un caractère rétractile, réalisant des distorsions broncho-vasculaires. Le bronchogramme aérien, et le signe de halo inversé peuvent également être observés[108,114].
- >14 jours : en cas d'évolution favorable, Les signes scannographiques montrent une résolution progressive entière ou partielle des condensations qui laissent à nouveau place à du verre dépoli et une régression du nombre de lobes atteints, peuvent être associées à des dilatations bronchiques avec distorsion sous-pleurale[115].

En cas de progression vers une forme sévère de COVID-19, les lésions vont classiquement persister, occuper une large partie du parenchyme pulmonaire et présenter un gradient antéro-postérieur réalisant un aspect scanographique de SDRA[108].

Tout comme pour le SARS, l'extension et la gravité des lésions en imagerie auraient également une valeur pronostique[116]. En effet, les patients dans un état clinique sévère ou critique de la maladie présentaient une charge lésionnelle radiologique plus importante[117,118]. Afin de tenter de prédire les patients à risques de progression vers une forme sévère de la maladie, plusieurs auteurs ont proposé de quantifier l'étendue de l'atteinte radiologique en se basant sur des modèles proposés par les sociétés savantes de radiologie (SIT, RSNA, ACR ...) [119,120]:

La Société de Radiologie Nord-Américaine (RSNA) et le Collège américain de radiologie (ACR) ont proposé une classification en 4 catégories des manifestations TDM du COVID-19 [121]:

- 1) Typique : reprenant les signes les plus fréquents.
- 2) Indéterminée : comprenant des manifestations moins « typiques ».
- 3) Atypique : composée des signes non ou exceptionnellement rapportés.
- 4) Négatif : sans signe de pneumopathie.

La Société d'imagerie thoracique (SIT) a recommandé une classification visuelle ou semi-quantitative, basée sur le pourcentage de parenchyme pulmonaire lésé, et comprend 5 stades[122] :

- (< 10 %) atteinte minime.
- (10-25 %) modérée.
- (25-50 %) étendue.
- (50-75 %) sévère.
- (> 75 %) critique.

Le groupe de travail COVID de La Société de radiologie du Pays-Bas a suggéré un système de notification standardisée CO-RADS (COVID-19 Reporting and Data System) se compose de 5 catégories (CORADS 1 à 5)[123] :

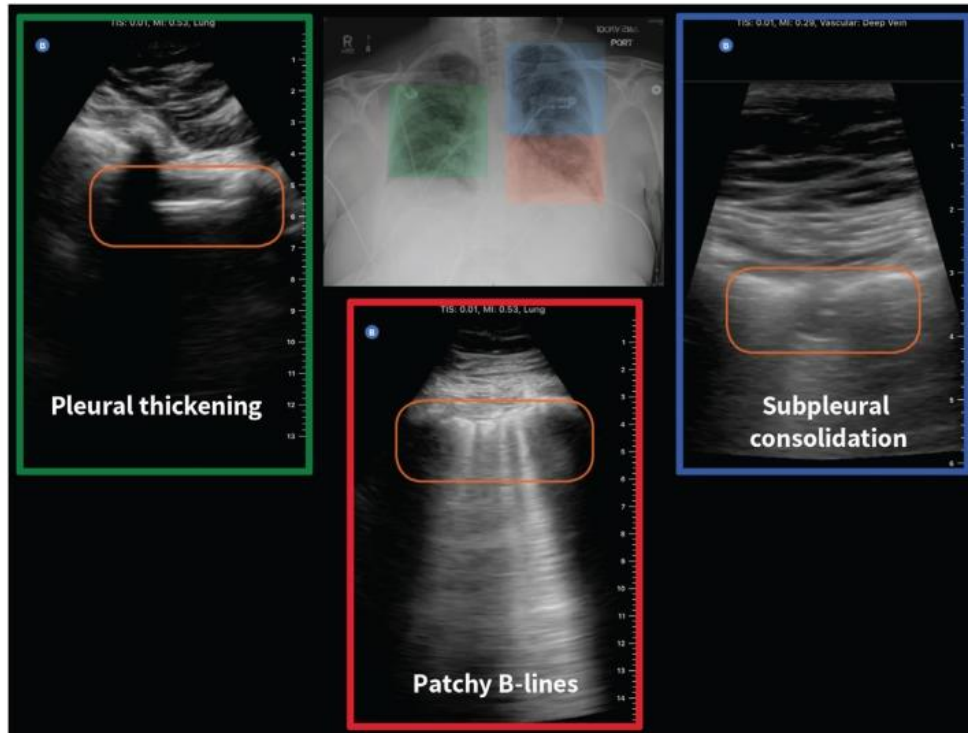
Tableau III: : Degré de suspicion d'une infection au COVID-19 : système CORADS[124].

| CORADS | Degré de suspicion | Aspect TDM |
|----------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CORADS 0 | Non interprétable | Insuffisant pour attribuer un score. |
| CORADS 1 | Négatif | TDM normale ou lésions non infectieuses. |
| CORADS 2 | Faible | Anomalie Typique d'une autre infection mais pas du Covid-19 |
| CORADS 3 | Indéterminé | Signes en faveur d'une infection, mais pas très évocateur du Covid-19 : <ul style="list-style-type: none"> • Opacité uni-focale en verre dépoli. • Pneumonie lobaire. |
| CORADS 4 | Élevé | <ul style="list-style-type: none"> • Verre dépoli unilatéral. • Crazy-paving unilatéral. • Condensations multiples sans lésion typique associée. |
| CORADS 5 | Typique | <ul style="list-style-type: none"> • atteinte périphérique, bilatérale et basale. • verre dépoli et Crazy-paving • atteinte multifocale. • verre dépoli et condensations multifocales. • signe du halo inversé. • dilatation vasculaire. |
| CORADS 6 | Confirmé par PCR + | |

c) Echographie thoracique :

L'échographie une spécificité très faible. Néanmoins, elle permet d'identifier les plus petites lésions sous-pleurales et les épanchements pleuraux et peut jouer un rôle dans le suivi de la progression de la maladie grâce à la détection des caractéristiques de la maladie pulmonaire interstitielle, telles que les lignes B et les consolidations sous-pleurales. Les principaux résultats échographiques comprennent :

- Ligne B éparse.
- Un syndrome alvéolaire sous pleural.
- Une irrégularité de la ligne pleuropulmonaire.
- Des lignes B confluentes.
- Un syndrome alvéolaire franc (> 2 cm de profondeur).



6. Traitement :

| | | PROTCOLE 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 | 1 | HYDROXYCHLOROQUINE 200 mg x 2 | | AZITHROMYCINE 500 mg | | AZITHROMYCINE 250 mg | | ZINC 45 mg | | ECG et bilan biologique non indispensables | | | | | | | | | | | |
| | | Ou bien, 2 <i>Si facteur de risque de gravité et absence de CI</i> | MOLNUPRAVIR 800mg x 2 | | C.f Fiche technique pour les indications et les précautions | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Traitement adjuvant | | VITAMINE C 1000 mg x 2 | | VITAMINE D 100.000 UI | | En une dose de charge | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Si allègement, IMC > 30 kg/m ² , Cancer actif ou antécédents de MTEV* | | ANTICOAGULANTS (Dose préventive) | | HBPM** (i.e Enoxaparine ou équivalent 100 UI/kg/j en sous cutané) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SUIVI MEDICAL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Par le médecin traitant ou par suivi téléphonique via la cellule de veille COVID | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EN MILIEU HOSPITALIER : SPO ₂ < 92 % ; TROUBLES DE LA CONSCIENCE ; DÉCOMPENSATION D'UNE MALADIE CHRONIQUE ; DÉTRESSE VITALE | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TRAITEMENT DE LA PHASE INFLAMMATOIRE | OXYGÈNE (L/min) si SpO ₂ < 94% | | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | | | | | | | | | | Lunettes d'O ₂ Masque à haute concentration O ₂ à haut débit - VNI - Ventilation mécanique | | | | | | | | | |
| | CORTICOÏDES (Si besoin en O ₂ et/ou CRP ≥ 70 mg/L + surveillance glycémie) | | Durée de traitement 5 à 10 jours | | | | | | | | | | 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) | | | | | | | | | | Systématique en hospitalisation (HBPM** ou HNF si ClCr < 15 ml/min) relais par AOD à la sortie pendant 30 jours sauf contre-indication | | | | | | | | | |
| | ANTICOAGULANTS (Dose préventive) | | 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 ANAXINRA (100 mg en sous cutané / 1 fois par jour pendant 07 jours) | | | | | | | | | |
| | ANTICOAGULANTS (Dose curative) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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 38:PROTCOLE NATIONAL THERAPEUTIQUE COVID-19 (y compris pour la femme enceinte et allaitante).

6.1 Traitement non spécifique :

La prise en charge des patients atteints de COVID-19 consiste principalement à administrer les soins de support de la défaillance respiratoire et le traitement des complications : oxygénothérapie, Anticoagulation, et Antibiothérapie en cas de surinfection pulmonaire.

a) Oxygénothérapie :

L'oxygénothérapie constitue le traitement symptomatique central et essentiel, utilisée dans la prise en charge de l'atteinte respiratoire liée à la Covid-19, pour maintenir une oxygénation adéquate, via des lunettes d'oxygène, un masque simple, voire une assistance respiratoire[126]. L'assistance respiratoire regroupent principalement : la ventilation non invasive par mode CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)ou VNI, l'oxygénation à haut débit (OHD),

l'oxygénation par masque haute concentration (MHC), et La ventilation mécanique[127].

Si $SpO_2 \leq 94\%$ ($\leq 90\%$ si BPCO) lunettes nasales jusqu'à 4–6L/min puis masque simple jusqu'à 9 L/min, puis masque haute concentration[128]. SpO_2 cible 92–96% (88–92% si BPCO), réévaluation à 30 mn. Si cible SpO_2 atteinte, Surveillance toutes les 2h (1ères 8h) puis toutes les 4h pdt 24h, GDS si besoin[128]. En cas d'échec des mesures d'oxygénation, passer à l'oxygénothérapie haut débit ou à la ventilation non invasive par mode CPAP ou VNI, après avis réanimateur, si pas d'indication urgente d'intubation/ ventilation mécanique[129].

Le masque à haute concentration est utilisé en première intention devant toute détresse respiratoire pour laquelle une forte concentration d'oxygène proche de 100% et un débit pouvant aller jusqu'à 15 L/min est requise[127].

La ventilation non invasive est préconisée uniquement chez les patients souffrant de maladies pulmonaires préexistantes, telles que la BPCO ou l'asthme, présentant une hypercapnie[130]. La ventilation non invasive est également associée à un possible risque de formation d'aérosols et à un éventuel retard d'intubation[131].

b) Kinésithérapie respiratoire :

Des exercices de mobilisation diaphragmatique pour lutter contre le collapsus alvéolaire et prévenir les troubles ventilatoires. Le décubitus ventral est recommandé 12 à 16 heures/jour pour les patients présentant un SDRA sévère en raison de ses effets bénéfiques sur la mortalité [132]; nocturne si habituel ou tolérable, ou diurne avec séances d'1 heure si difficile pendant les périodes de sommeil[133].

c) Anti-Infectieux :

Pas d'antibiothérapie systématique en face d'une pneumonie à SARS-CoV-2, discutée si signes de gravité ($O_2 > 6$ L/mn), présence d'expectorations purulentes, ou en cas de surinfection bactérienne : Amoxicilline + acide clavulanique, 3g par jour Ou Moxifloxacin 400mg/j en une seule cure Ou Levofloxacin 500 mg/j en une seule prise[134,135].

Cas particulier de l'Azithromycine[136] : antibiotique de la famille des Macrolide à large spectre d'action, possède un effet immunomodulateur de mécanisme complexe aboutissant à une diminution des interleukines Il-6, Il-8 et TNF Alpha [137]et une inhibition de la production

de protéases et de radicaux libres oxygénés par les polynucléaires neutrophiles[138], limitant ainsi la réplication virale du SARS-CoV-2.

- ❖ Posologie [139]: Azithromycine : **20mg/kg/jr** à j1, puis **10mg/kg/jr** pdt 4 jours.

d) Les anticoagulants :

Un risque thrombotique particulièrement élevé a été observé au cours de la COVID-19, notamment en USI[140]. Cela a conduit à porter une vigilance toute particulière à l'anticoagulation préventive voire curative, et à préconiser une thromboprophylaxie systématique chez les personnes hospitalisées[141,142].

- ❖ Posologie [143,144]: HBPM ou fondaparinux dose préventive à Enoxaparine **4000 UI** x 1/j, Daltéparine **5000 UI** x 1/j, Nadroparine **2800 UI** x 1/j, Tinzaparine **4500 UI** x 1/j, Fondaparinux **2,5 mg** x 1/j.
- ❖ Si IMC > 30 à Enoxaparine **6000 UI** x 1/j.
- ❖ Si IMC >40, cancer actif, ATCD personnel d'EP ou de TVP, thrombophilie, O2 à haut débit à Prophylaxie par HBPM à dose intermédiaire : Enoxaparine **4000 UI** x 2/j.
- ❖ Si Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/mn) à Prophylaxie par HNF **5000 UI** x 2 à 3/j par voie sous-cutanée ou **200 UI/kg/j** par voie intraveineuse (IV).
- ❖ Durée de 7 à 10j. Prolongation de la thromboprophylaxie > 10ème jour chez des patients à haut risque thrombotique et faible risque hémorragique. Réévaluer régulièrement la balance bénéfique/risque[145].

e) Les vitamines et les oligo-éléments :

Des micronutriments essentiels de nature organique ou minérale, qui ont des fonctions biologiques importantes étant pour la plupart des cofacteurs d'enzymes indispensables au bon déroulement du métabolisme dans l'organisme vivant, permettant de booster son système immunitaire et renforcer sa défense antivirale[146]. L'utilisation des micronutriments a fait l'objet de nombreuses études prouvant leur effet antioxydant et anti-inflammatoire contre la COVID-

19[147].

❖ Posologie :

- Vit C **1000 mg**, 1 comprimé par jour pendant 10 jours.
- Zinc : **45mg**, 1 comprimé par jour pendant 10 jours.
- Vit D : **2400 UI**, 5 à 12 gouttes par jour pendant 10 jours.
- Multivitaminés : 1 comprimé par jour pendant 10 jours.

6.2 Traitement spécifique :

Deux processus principaux sont à l'origine de la pathogenèse du COVID-19. Au début de l'évolution clinique, la maladie est principalement due à la réplication du SRAS-CoV-2. Plus tard dans l'évolution clinique, la réponse immunitaire/inflammatoire dérégulée au SRAS-CoV-2 entraîne des lésions tissulaires supplémentaires et des thromboses à l'origine de l'aggravation du tableau clinique de la maladie. Sur la base de cette compréhension, les thérapies ciblant directement le SRAS-CoV-2 devraient avoir le plus grand effet au début de l'évolution de la maladie, tandis que les thérapies immunosuppressives, anti-inflammatoires, et antithrombotiques seront probablement plus bénéfiques aux stades ultérieurs de la COVID-19.

a) Les corticoïdes :

Des glucocorticoïdes dotés d'un effet anti-inflammatoire puissant qui pourraient limiter la tempête de cytokine, en atténuant la réponse inflammatoire systémique induite par la COVID-19, en bloquant la production et les effets de plusieurs interleukines, opposant à l'activation de la cascade des fractions du complément, qui peut entraîner des lésions pulmonaires et des organes multi-systémiques[148,149].

Indiqué chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans, et ≥ 40 Kg) qui nécessitent une oxygénothérapie[149].

❖ Posologie[150] :

- Dexaméthasone **6 mg/j**, voie orale ou intraveineuse IV pendant 10 jours.
- Hydrocortisone **160 mg/j** en IV pendant 7 à 10 jours /**50mg** toutes les 8 heures, Dégression en 3 à 4 jours.
- Méthylprednisolone **32 mg/j** en IV pendant 7 à 10 jours/ **10mg** toutes les 6

heures, Dégression en 3 à 4 jours.

- Prednisone **40 mg/j** par voie orale pendant 7 à 10 jours, Dégression en 3 à 4 jours.

❖ Surveiller la glycémie des patients présentant une forme grave ou critique de la COVID-19, qu'ils soient ou non diabétiques.

Les corticostéroïdes inhalés ont été identifiés comme agents thérapeutiques potentiels contre le COVID-19 en raison de leurs effets anti-inflammatoires ciblés sur les poumons. En outre, il a été démontré que certains corticostéroïdes inhalés altèrent la réplication virale du SRAS-CoV-21 et régulent négativement l'expression des récepteurs utilisés pour l'entrée cellulaire[151,152].

Les corticostéroïdes inhalés sont indiqués chez les patients ambulatoires atteints de COVID-19[151].

❖ Posologie :

- Budésonide **800 µg/j** en inhalation deux fois par jour pendant 10 jours[153].
- Fluticasone **200 µg** en inhalation une fois par jour pendant 14 jours[154].
- Ciclésonide **160 µg**, 2 bouffées deux fois par jour pendant 10 jours[155].

b) Nirmatrelvir/Ritonavir :

L'association Nirmatrelvir / Ritonavir est un inhibiteur de protéase qui prévient la réplication virale, et réduit le risque de progression vers une forme grave de la Covid-19[156]. Le Nirmatrelvir cible la protéase 3C-like inhibant son action. Comme sa demi-vie est assez courte, il est associé au ritonavir, qui joue un rôle très important en augmentant les concentrations du Nirmatrelvir et inhibant l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4)[157].

Ce traitement est indiqué chez les patients ambulatoires adultes (≥ 18 ans) atteints d'une forme non hypoxique de la COVID-19 exposés à un risque élevé de progression de leur maladie vers une forme sévère, et doit être administré précocement après le diagnostic de Covid-19 et idéalement dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes[156,157].

❖ Posologie[157] : Nirmatrelvir **300mg** + Ritonavir **100mg** / par voie orale : deux fois par

jour pendant 5 jours.

- ❖ Si $30 < \text{DFG} < 60$ (insuffisance rénale modérée) : Nirmatrelvir **150mg** + Ritonavir **100mg** deux fois par jour pendant 5 jours.
- ❖ Contre-indications : femme enceinte, insuffisance rénale < 30 DFG (les patients dialysés), insuffisance hépatique sévère.

c) **Le Remdesivir :**

Prodrogue d'un analogue nucléotidique, doté d'une activité antivirale potentielle à large spectre qui inhibe l'ARN polymérase virale des coronavirus[158]. Il possède une efficacité préventive et thérapeutique pour réduire la charge virale et améliorer les paramètres de la fonction pulmonaire[159].

Il est indiqué dans le traitement chez les adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg), qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 et en cas de contre-indications formelles à Nirmatrelvir/Ritonavir[160,161].

- ❖ La posologie[145] : **200 mg** à J1, puis **100 mg** à J2 et à J3, administré par voie intraveineuse en 1 heure.

d) **Molnupiravir :**

Appelé aussi MK-4482, est une petite molécule prodrogue du dérivé nucléosidique synthétique de la bêta-D-N4-hydroxycytidine (NHC) qui possède une activité antivirale. Il cible l'ARN polymérase virale, induit une mutagenèse et inhibe la réplication du SARS-CoV-2[162].

Réservé aux patients ambulatoires adultes, atteints d'un Covid-19 léger à modéré, à l'exception des femmes enceintes, et doit être instauré dès que possible après le diagnostic et dans les 5 jours suivant la survenue des symptômes[163].

- ❖ La posologie[164] : **800 mg** toutes les 12 heures pendant 5 jours / **200 mg** par voie orale : 4 gélules 3 fois par jours.

e) **Chloroquine et hydroxychloroquine :**

La chloroquine et son dérivé l'HCQ sont des antipaludéens de synthèse et sont doté d'une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice en régulant la production de TNF α , d'INF et de certaines cytokines[165]. Ces médicaments peuvent inhiber l'activité d'un grand nombre de virus différents, y compris les coronavirus, dans les expériences de laboratoire sur des cellules[166]. Cependant, lorsque la CQ et l'HCQ ont été testées chez des personnes atteintes de COVID19, leurs effets antiviraux se sont révélés modestes[167].

La Chloroquine et l'hydroxychloroquine ne sont plus recommandées pour traiter la COVID-19. Elles n'ont réduit ni la mortalité, ni la nécessité de recourir à la ventilation artificielle, ni la durée de cette ventilation[168,169]. La prise d'hydroxychloroquine pour traiter la COVID-19 peut augmenter le risque d'arythmie cardiaque, de troubles sanguins et lymphatiques, de lésions rénales, ainsi que de troubles et d'insuffisance hépatiques[170].

- ❖ Posologie : Chloroquine **500 mg X 2/j**, pendant 7 jours, Ou hydroxychloroquine **250mg X3/j** pendant 7 jours.

f) **Sotrovimab :**

Un anticorps monoclonal humain de type IgG1 qui se lie à un épitope conservé du domaine de liaison au récepteur de la protéine spike (S), et neutralise le SARS-CoV-2[171].

Indiqué pour le traitement de forme légère à modérée de la COVID-19, chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans et ≥ 40 kg) qui présentent un risque élevé de progression vers une forme grave (patients âgés, immunodéprimés ou à risque très élevé de complications), et doit être administré dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes[172].

- ❖ Posologie : **500 mg/8 ml**, une perfusion intraveineuse unique de **500 mg** après dilution, sur une période de 60 minute.

g) **Le tocilizumab :**

Antagoniste des récepteurs de l'interleukine-6, est un anticorps monoclonal, qui se fixe au récepteur de la cytokine IL-6, produite par la réaction immunitaire en réponse à une inflammation systémique, qui aggrave l'atteinte respiratoire, et augmente le risque d'insuffisance

respiratoire, de la Covid-19. En s'attachant au récepteur de l'IL-6 le tocilizumab réduit l'inflammation et améliore les symptômes de la Covid-19 sévère[173].

Ce traitement est indiqué en supplément aux corticoïdes chez les patients adultes, atteints d'une forme sévère de la Covid-19 et nécessitant une ventilation mécanique ou une oxygénothérapie[174,175].

- ❖ Posologie [176]: **200 mg/ 10 ml**, Perfusion intraveineuse lente de **400 mg** en une seule fois.

h) Anakinra :

Immunosuppresseurs, Anti-interleukine cible le récepteur de l'IL-1, neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1 α (IL-1 α) et de l'interleukine-1 β (IL-1 β) par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI). La progression d'une infection respiratoire COVID-19 en insuffisance respiratoire sévère est due à la libération précoce d'IL-1 α au niveau des cellules épithéliales pulmonaires infectées par le virus, ce qui stimule la production d'autres cytokines, y compris d'IL-1 β , au niveau des macrophages alvéolaires[177].

Indiqué chez les patients adultes COVID-19 en phase inflammatoire au moment de l'orage cytokinique, nécessitant un supplément d'oxygène et qui risquent d'évoluer vers une insuffisance respiratoire sévère[178,179].

- ❖ Posologie [176]: **100 mg/0,67 ml**, injection en sous cutané de **100 mg** par jour pendant 07 jours.

i) Tixagévimab/Cilgavimab :

Une association de deux anticorps monoclonaux ayant subi des substitutions d'acides aminés dans les régions Fc pour prolonger la demi-vie des anticorps et pour réduire leur fonction effectrice et le risque potentiel de renforcement de la maladie par les anticorps[180]. Le Tixagévimab et le Cilgavimab peuvent simultanément se lier à des régions non chevauchantes du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine spike du SARS-CoV-2, entraînant un blocage de l'entrée du virus[181].

Ce médicament est actif sur le variant Delta mais il perd totalement son efficacité contre

le sous-variant BQ1.1[182].

Indiqué en prophylaxie de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans et ≥ 40 kg), ainsi que pour le traitement des adultes et des adolescents (≥ 12 ans et ≥ 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19[183].

- ❖ Posologie [181]: (CILGAVIMAB 150 mg/1,5 ml ; TIXAGEVIMAB 150 mg/1,5 ml).
- ❖ Prophylaxie préexposition : deux injections intramusculaires distincte de 150 mg de Tixagévimab et 150 mg de Cilgavimab.
- ❖ Curatif : deux injections intramusculaires distinctes de 300 mg de Tixagévimab et 300 mg de Cilgavimab.

j) L'interféron :

Des cytokines possèdent des propriétés antivirales, immunomodulatrices, et permettent l'arrêt du cycle cellulaire et l'inhibition de la croissance tumorale utilisé en cancérologie, et ont été identifiés comme inhibiteurs du SARS-CoV-2. Il existe trois types d'interférons en fonction du récepteur sur lequel ils se fixent[184] :

- Type I: IFN α (IFN α -2a, IFN α -2b); IFN β (IFN β -1a, IFN β -1b).
- Type II : l'interféron gamma (INF γ) ; L'IFN γ -1b.
- Type III : des interférons lambda (IFN λ) ; (IFN λ 1 ou IL-29, IFN λ 2 ou IL-28A, IFN λ 3 ou IL28-B et IFN λ 4).

D'après les essais cliniques des différents interférons dans la prise en charge de la COVID-19, jusqu'à présent, ils n'avaient que peu ou pas d'effet sur la mortalité globale, la mise en route de la ventilation et la durée du séjour à l'hôpital chez les malades hospitalisés[185,186]. Des études plus récentes n'ont montré aucun bénéfice de l'utilisation de l'interféron bêta-1a pour traiter les patients atteints de COVID-19[187]. Les études portant sur l'IFN β -1a n'ont pas montré de bénéfices cliniques comparé au placebo[188].

Une récente étude plateforme portant sur l'administration précoce d'interféron λ pegylé

(PEG-IFN) chez des patients symptomatiques atteints de COVID-19 a montré une réduction significative du risque d'hospitalisation ou de recours de plus de 6 heures à un service d'urgences, comparativement aux patients traités par placebo[189].

k) Le plasma convalescent :

Le plasma convalescent est un plasma frais congelé sécurisé par atténuation des agents pathogènes par amotosalen et qui contient des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2, obtenu des patients guéris de la Covid-19 (quel que soit leur statut vaccinal), et capable de fournir une immunité passive en limitant la réplication virale[190,191].

Profil particulier des donneurs [192]: sujets guéris du COVID-19 depuis au moins 14 jours, âge 18-65 ans, poids \geq 50 kg, donneurs masculins ou femmes nulligestes ou femmes ayant eu des grossesses mais avec recherche d'anticorps anti HLA négatif, non-transfusés, non-transplantés...

Indiqué chez les patients ambulatoires ou hospitalisés atteints de COVID-19 qui souffrent d'une maladie immunosuppressive ou qui reçoivent un traitement immunosuppresseur[193].

- ❖ La posologie[194] : 1-2 unités de plasma convalescent de **200 à 240 ml**, en injection intraveineuse (IV) à J8 +/- 2 du début des symptômes.
- ❖ Puis 1 ou 2 autres unités de plasma 24h après soit un total de 2 à 4 unités / patient en 2 épisodes transfusionnels à un débit faible de **200 ml/heure** (soit **3,5 ml/min**).
- ❖ En respectant les règles de compatibilité ABO de la transfusion plasmatique.

l) Les inhibiteurs de la Janus kinase (JAK) :

Des molécules qui inhibent la signalisation intracellulaire par l'intermédiaire d'effets multifactoriels sur la voie de signalisation des cytokines, notamment les Janus kinases (JAK), incluant JAK1, JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2)[195,196]. Grâce à leurs propriétés antivirales et anti-inflammatoires, les inhibiteurs des Janus kinases (JAK) représentent un traitement potentiel de l'infection symptomatique par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2)[196].

Le Baricitinib a été décrit comme un inhibiteur de JAK1 /JAK2, le Ruxolitinib comme un inhibiteur de JAK1 /JAK2 > TYK2 et le Tofacitinib comme un inhibiteur de JAK3/JAK1 > JAK2/TYK2[195,197].

Ces molécules sont indiquées chez les patients chez les adultes dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) est ≥ 60 ml/min/1,73 m², présentant une forme grave ou critique de la COVID-19[198,199].

L'OMS recommande l'utilisation de Baricitinib, en association avec des corticostéroïdes, pour le traitement des patients atteints d'une forme grave ou critique de COVID-19.

❖ Posologie :

- Baricitinib, **4 mg** par jour par voie orale.
- Ruxolitinib, **5 mg** deux fois par jour pendant 14 jours.
- Tofacitinib, **10 mg** deux fois par jour pendant 14 jours.

m) L'Infliximab :

Un anticorps monoclonal chimérique, inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) qui a été évalué pour le traitement des patients hospitalisés atteints de COVID-19 modéré à sévère[200]. Le TNF-alpha est une cytokine pro-inflammatoire, impliquée dans l'inflammation systémique. Les traitements bloquant le TNF- α se sont révélés bénéfiques chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques et pourraient donc constituer une nouvelle option de traitement contre le COVID-19[201].

Indiqué chez les patients adultes hospitalisés, atteints d'une forme modérée à grave de COVID-19[202].

❖ Posologie : administration intraveineuse unique de **5 ml/kg**.

n) Casirivimab/Imdévimab :

L'association de deux anticorps monoclonaux totalement humains (REGN10933 et REGN10987). Leur mécanisme d'action est très plausible : ils se lient à la protéine Spike du SARS-CoV-2 et ont fait preuve d'une activité antivirale neutralisante[203].

Indiqué chez les adultes et adolescents (≥ 12 ans, ≥ 40 kg) atteints de covid-19 d'intensité légère ou modérée[203-205].

En prophylaxie préexposition de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale[206,207].

- ❖ Posologie : Solutions à diluer pour perfusion (**120 mg/ml**).
- ❖ Patient ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 :
 - Traitement à initier dès que possible après un test PCR positif et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes.
 - Dose unique de **600 mg** de Casirivimab et **600 mg** d'Imdévimab administrés en une seule perfusion intraveineuse.
- ❖ Patient hospitalisé du fait de la COVID-19 et séronégatifs nécessitant une oxygénothérapie non invasive :
 - Dose unique de **4000 mg** de Casirivimab et **4000 mg** d'Imdévimab administrés en une seule perfusion intraveineuse de **250 ml** pendant 60 min.

o) Vilobelimab :

Un anticorps monoclonal IgG4 kappa chimérique anti-C5a[208]. Le C5a active les réponses du système immunitaire inné[209,210], qui conduit à la progression de la maladie COVID-19[208].

Indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes hospitalisés lorsqu'il est initié dans les 48 heures suivant une ventilation mécanique invasive ou d'assistance extracorporelle ECMO (Oxygénation par membrane extracorporelle)[211].

- ❖ Posologie[211] : **200 mg/20 ml, 800 mg** administrés par perfusion intraveineuse après dilution sur une période de 30 à 60 minutes, administrés jusqu'à six fois pendant la période de traitement.

- ❖ Commencer le traitement dans les 48 heures suivant l'intubation j1, suivi de l'administration des jours 2, 4, 8, 15 et 22 tant que le patient est toujours hospitalisé.

6.3 Autres traitements :

a) La Plitidepsine :

Un composé extrait de l'Ascidies Aplidium Albicans, doté d'activités antitumorales immunosuppressives, et antivirales. Cette molécule inhibe la protéine humaine eEF1a1 cible qui est un facteur cellulaire utilisé par de nombreux virus pour leur réplication, notamment le SARS-CoV2.[212]

Indiqué chez les patients adultes atteints de COVID-19 nécessitant une hospitalisation[213].

- ❖ Posologie [214]: **1.5 mg; 2 mg; 2,5 mg**, par jour pendant 3 jours consécutifs en perfusion IV de 90 minutes.

b) La colchicine :

Un alcaloïde tricyclique extrait de la plante de l'espèce Colchicum, inhibe la cyclooxygénase, et la production de leucotriènes pro-inflammatoires, minimisant ainsi le risque d'une flambée inflammatoire. En raison de ses propriétés anti-inflammatoires qui pourraient diminuer la sévérité de l'infection la colchicine a été suggéré comme traitement contre la COVID-19. À ce jour, il n'existe aucune preuve convaincante de l'effet de la colchicine sur les résultats cliniques des patients admis à l'hôpital avec le COVID-19.[215,216]

- ❖ Posologie [216]: **0,5 mg** deux fois par jour pendant 3 semaines.

c) Fumarate de diméthyle :

Un médicament anti-inflammatoire habituellement prescrit pour traiter la sclérose en plaques et le psoriasis[217]. En raison de ses effets anti-inflammatoires et antiviraux possibles a été suggéré comme traitement contre la COVID-19[217]. L'étude (RECOVERY) a démontré que le médicament anti-inflammatoire diméthylfumarate (DMF) n'améliore pas les résultats cliniques des patients hospitalisés pour le COVID-19[218].

- ❖ Posologie[218] : **120 mg** par voie orale toutes les 12 heures pour les quatre premières

doses, suivi de **240 mg** toutes les 12 heures pendant la durée totale du traitement de 10 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital.

De nombreuses pistes thérapeutiques ont été explorées pour développer un traitement contre le COVID-19, comme la Empagliflozine, la chlorpromazine, la metformine, le clofoctol, Le camostat mésylate, l'ivermectine, la fluvoxamine, le bemnifosbuvir, et l'Aspirine sans preuve d'efficacité clinique pour le moment.

7. Généralités sur les corticoïdes :

7.1 Rappels sur Les corticoïdes

Les corticoïdes sont des hormones stéroïdiennes qu'ils soient, naturelles sécrétées par les glandes surrénales dotés d'une activité métabolique, ou des glucocorticoïdes synthétique qui ont des propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives, et anti-allergiques[219,220].

Il existe deux classes principales de corticostéroïdes : les glucocorticoïdes comme le cortisol et les minéralocorticoïdes comme l'aldostérone, qui interviennent dans une grande variété de fonctions physiologiques[219]. Les glucocorticoïdes possèdent une analogie structurale autour d'un cycle pentanophénantrène et des pouvoirs anti-inflammatoires, antiprolifératifs, vasoconstricteurs, immunosuppresseurs, et cataboliques[220].

Du fait de leur action immunosuppressive qui bloque la production et les effets de plusieurs interleukines, et oppose à l'activation de la cascade des fractions du complément, et compte tenu de leur propriétés anti-inflammatoires accentuées qui bloque la production de prostaglandines et de leucotriène, les corticoïdes de synthèse sont devenues la pierre angulaire dans le traitement des processus inflammatoires, des pathologies dysimmunitaires chroniques, et également dans la modulation d'un grand nombre de pathologies aiguës, en limitant les effets délétères de l'activation du système immunitaire[221].

7.2 Mécanismes d'action des glucocorticoïdes :

Les glucocorticoïdes sont des hormones pléiotropes, agissent en inhibant les réactions immunitaires acquise et innée[222], en bloquant au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel l'expression les gènes codant pour des molécules pro-inflammatoires tels que les

cytokines, par liaison directe à un récepteur nucléaire appelé récepteur aux glucocorticoïdes GR, cela se traduit par une modulation positive et négative des réponses inflammatoires et immunitaires[223]. Au niveau cellulaire, les glucocorticoïdes empêchent l'afflux de leucocytes vers les sites inflammatoires en réduisant le chimiotactisme, et bloquent la phagocytose ainsi que la fonction cellulaire des globules blancs, des cellules endothéliales et des fibroblastes, et suppriment la production et les effets des facteurs humoraux impliqués dans la réponse inflammatoire[224].

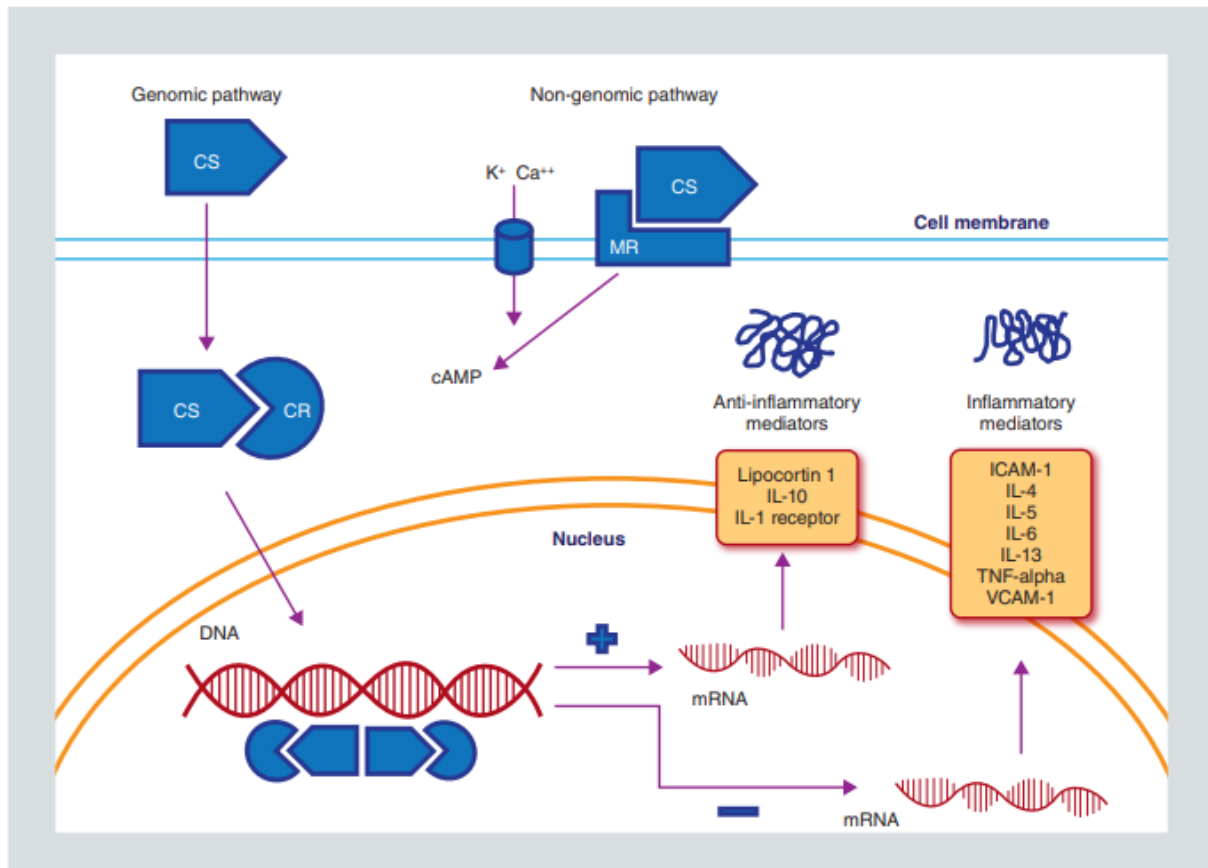


Figure 39: Mécanisme d'action des corticostéroïdes[225].

Dans la covid19 en particulier aux stades avancés de l'infection à SARS-CoV-2, les corticostéroïdes systémiques régulent négativement la transcription des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 et l'interleukine-6, inhibent la migration des cellules inflammatoires vers les cellules épithéliales des voies respiratoires, et Stimulent la synthèse de la lipocortine en bloquant la phosphatase A2, ce qui inhibent la production et la libération des

médiateurs pro-inflammatoires cellulaires tels que le TNF- α , et la prostaglandine, en empêchant par conséquent une réponse cytokine prolongée et en accélérant la résolution de l'inflammation pulmonaire et systémique dans la pneumonie[226].

Les corticostéroïdes inhalés agissent en atténuant l'expression de l'ACE2 des cellules épithéliales des voies respiratoires, et en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires, la libération de chimiokine et la réplication du virus SARS-CoV-2 dans les cellules épithéliales nasales trachéales et bronchiques[151,152].

Les molécules synthétiques disponibles :

Dans la pratique, le terme corticostéroïdes est généralement utilisé pour désigner l'effet glucocorticoïde. Les glucocorticoïdes sont un groupe de médicaments structurellement et pharmacologiquement similaires à l'hormone endogène le cortisol mais qui ont une durée d'action plus longues et une activité anti-inflammatoire plus importante[227]. Ils peuvent être prescrits selon deux modalités, soit par administration générale ; voie orale ou parentérale (IV ou IM), soit locale ; sous forme inhalée, par voie cutanée (dermocorticoïdes), infiltration, instillation (gouttes oculaires, nasales, auriculaires), ou en lavements (rectale)[228].

Tableau IV: Liste des principales molécules administrées par voie orale ou parentérale (IV ou IM)[227].

| | Durée d'action | Activité anti-inflammatoire | Equivalence de doses | Demi-vie biologique (heures) |
|--------------------|----------------|-----------------------------|----------------------|------------------------------|
| Cortisone | Courte | 0,8 | 25 mg | 8-12 |
| Hydrocortisone | Courte | 1 | 20 mg | 8-12 |
| Dexaméthasone | Prolongée | 25 | 0,75 mg | 36-54 |
| Méthylprednisolone | Intermédiaire | 5 | 4 mg | 12-36 |
| Prednisolone | Intermédiaire | 4 | 5 mg | 12-36 |
| Prednisone | Intermédiaire | 4 | 5 mg | 12-36 |
| Bétaméthasone | Prolongée | 25 | 0,75 mg | 36-54 |
| Triamcinolone | Intermédiaire | 5 | 4 mg | 12-36 |
| Cortivazol | Prolongée | 60 | 0,3 mg | > 60 |

Tableau V: Corticostéroïdes inhalés disponibles[225].

| Corticostéroïdes inhalés | Association à un bêta-2 agoniste d'action prolongée |
|--------------------------|-----------------------------------------------------|
| Béclométasone | Béclométhasone/Formotérol |
| Budésonide | Budésonide/Formotérol |
| Flunisolide | Propionate de fluticasone/Salmétérol |
| Fluticasone | Fluticasone/Formotérol |
| Mométasone | Mométasone/Formotérol |
| Triamcinolone | Furoate de fluticasone/Vilanterol |
| Ciclésonide | |

7.3 Les indications :

Les corticoïdes sont prescrits soit en cure courte en général, dans les affections aiguës courantes où comme anti-inflammatoire, pendant une durée de 5 à 10 jours, soit en cure prolongée, d'une durée de plus de 3 mois consécutifs, indiquée le plus souvent dans le traitement des pathologies chroniques évolutives, telles que les maladies systémiques, les rhumatismes inflammatoires, et les pathologies respiratoires chroniques[227].

Il a été rapporté que l'utilisation des corticoïdes (dexaméthasone, hydrocortisone, prednisone, méthylprednisolone) par voie systémique est efficace dans la prise en charge des patients ayant une COVID-19 sévère et critique. Ils réduisent la gravité, ainsi que le risque de complications, en atténuant la réponse immunitaire excessive qui peut conduire principalement au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) présent chez environ 20 % des patients atteints de COVID-19 et à une défaillance multi-organique.

a) La position de l'Agence européenne du médicament EMA (European medicine Agency)[229]:

Le 18 septembre 2020, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a donné son feu vert à l'utilisation de la dexaméthasone comme option thérapeutique dans la COVID-19 chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui nécessitent une supplémentation en oxygène (par ventilation artificielle ou non). La dexaméthasone

peut être prise par voie orale ou administrée sous forme injectable ou en perfusion intraveineuse. La dose recommandée chez les adultes et les adolescents est de 6 mg par jour, pendant 10 jours au maximum.

b) La position de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)[230]:

En se basant sur les résultats des études scientifique disponibles, l'INESSS encourage l'utilisation de la dexaméthasone comme un traitement à visée thérapeutique potentiel chez des patients COVID-19 hospitalisés dans un état grave ou critique qui nécessite un recours à l'oxygénothérapie. L'introduction de Dexaméthasone 6 mg PO ou en IV pendant 10 jours maximum ou jusqu'à sortie de l'hôpital, alternativement la Méthylprednisolone 32 mg IV, ou Hydrocortisone 150 mg IV pendant 10 jours maximum ou jusqu'à sortie de l'hôpital.

c) La position de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [231,232]:

Deux méta-analyses ont combiné les données de 8 essais randomisés (7 184 participants) portant sur l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans le Covid-19, afin de disposer rapidement d'éléments supplémentaires de preuve s'ajoutant aux données de l'essai Recovery et d'en nourrir le développement des recommandations mises à jour. Les résultats suggèrent que les corticostéroïdes systémiques réduisent le besoin de ventilation mécanique invasive, et la mortalité à 28 jours chez les patients présentant un Covid-19 critique. En revanche, les corticostéroïdes systémiques peuvent augmenter le risque de décès lorsqu'ils sont administrés aux patients atteints de Covid-19 non grave.

Le 2 septembre 2020, l'OMS a publié des orientations sur l'utilisation des corticostéroïdes chez les patients atteints de COVID-19. Elle recommande l'utilisation de 6 mg de dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse quotidienne ou 50 mg d'hydrocortisone par voie intraveineuse toutes les 8 heures pendant 7 à 10 jours chez les patients atteints de Covid-19 grave et critique, et recommande de ne pas utiliser les corticostéroïdes chez les patients (hospitalisés ou ambulatoires) présentant une forme

non grave de COVID-19. L'OMS qualifie cette recommandation de « conditionnelle » (conditional recommendation), fondée sur des preuves peu certaines (low certainty evidence).

d) La position des Instituts nationaux de la santé NIH (National institutes of health)[233]:

Le NIH recommande d'utiliser la dexaméthasone à la posologie de 6 mg par jour pendant une période pouvant aller jusqu'à 10 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, pour le traitement du Covid-19 chez les patients hospitalisés qui sont ventilés mécaniquement et chez les patients hospitalisés oxygéo-requérants non ventilés mécaniquement.

An absence de dexaméthasone le NIH recommande d'utiliser d'autres glucocorticoïdes par voie orale ou intraveineuse [IV] tels que :

- Prednisone 40 mg
- Méthylprednisolone 32 mg
- Hydrocortisone 160 mg

e) La position de l'IDSA (Infectious diseases society of America) [234]:

L'IDSA recommande l'utilisation de la dexaméthasone pour les patients présentant une forme grave ou critique de Covid-19, et se prononce contre l'utilisation des glucocorticoïdes chez les patients non oxygéo-requérants (recommandation conditionnelle).

Si la dexaméthasone n'est pas disponible, d'autres glucocorticoïdes peuvent être utilisés ; dans ce cas les posologies équivalentes à 6 mg/j de dexaméthasone sont 32 mg/j pour la méthylprednisolone et 40 mg/j pour la prednisone.

f) La position du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) [150]:

Compte tenu des récentes publications sur démontrent l'utilité et l'efficacité de la dexaméthasone et des corticoïdes dans le traitement du Covid-19, Le HCSP a publié le 23 juillet 2020, un rapport relatif à la prise en charge du Covid-19 dans lequel Le

HCSP prévoit des médicaments de substitution en cas de tension d'approvisionnement sur la dexaméthasone et recommande La prescription d'une corticothérapie chez les patients avec des symptômes évoluant depuis une semaine, hospitalisés pour Covid-19 :

- En service de médecine et de réanimation avec ou sans ventilation mécanique
- Avec oxygéo-requérance définie par une $\text{SpaO}_2 \leq 94\%$ en air ambiant (90 % chez l'insuffisant respiratoire) ;
- D'âge ≤ 70 ans.
- Après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel, chez les patients d'âge > 70 ans et chez les femmes enceintes.

Le HCSP recommande la prescription de dexaméthasone, à la posologie de 6 mg/j à dose fixe, pour une durée de 10 jours au maximum.

En cas de tension d'approvisionnement sur la dexaméthasone, l'utilisation de la méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j pendant 10 jours puis décroissance progressive en trois ou quatre jours ; ou d'hydrocortisone en dernière intention à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours (avec une décroissance possible sur 3 à 4 jours).

g) La position du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale^[235] :

Le ministère de santé au Maroc a mis en œuvre un Protocole National thérapeutique Covid-19, qui conforme aux recommandations des organisations internationales tels l'Organisation Mondiale de la Santé dont lequel il recommande administration des corticoïdes chez les patients hypoxémiques, oxygéo-requérants SpaO_2 en air ambiant $\leq 94\%$ ($\leq 90\%$ chez l'insuffisant respiratoire), ou oxygéo-dépendants ≥ 3 L/min.

Ministère de la Santé et de la Protection Sociale recommande l'application du protocole Recovery, soit 6 mg/j de Dexaméthasone à dose fixe en VO ou IV pendant 5

à 10 jours, Méthylprednisolone à la dose de 40 mg x 2/j, Prednisone à la dose de 40 mg/j VO ou Hydrocortisone en dernière intention à la dose de 150 mg/j IV pendant 5 à 10 jours.

7.4 Indication chez la femme enceinte [236]:

Contrairement à la dexaméthasone et à la bétaméthasone qui sont les molécules de choix utilisés chez la femme enceinte afin de permettre la maturation pulmonaire fœtale dans le cadre des risques d'accouchement prématuré, d'autres corticoïdes comme la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone sont présents à des concentrations faibles dans la circulation fœtale compte-tenu de leur métabolisation par le placenta sont donc préférentiellement utilisés chez la femme enceinte en dehors des indications obstétricales dans le traitement des formes légères ou modérées de COVID-19 après évaluation du rapport bénéfice/risque.

7.5 Les effets secondaires :

Le risque d'effets indésirables des glucocorticoïdes est inhérent à leurs propriétés pharmacologiques. La fréquence et la gravité des effets indésirables dépendent de la nature du corticoïde, la posologie, la durée du traitement, du terrain et des comorbidités, ainsi que de la voie et le mode d'administration. Les effets secondaires principaux sont :

- Le risque infectieux [237,238]: L'effet immunosuppresseur des corticoïdes expose les patients à un risque plus accru d'activation de foyers infectieux méconnus (tuberculose, aspergillose, pneumocystose...), ou d'exacerbation du risque des infections virales, bactériennes, fongiques, parasitaires et opportunistes.
- Les troubles digestifs [239]: les corticoïdes ont tendance à entraîner une hypersécrétion chlorhydrique, une inhibition de la production de prostaglandines et une diminution du mucus ce qui augmente le risque de toxicité digestive, d'ulcères gastro-intestinaux, saignements gastro-intestinaux, Les dyspepsies. D'autres manifestations peuvent survenir

comme des perforations de l'œsophage, de l'intestin grêle ou du côlon, et la pancréatite.

- Les affections hématologiques [227]: les corticoïdes agissent sur les éléments figurés du sang. Au niveau de la lignée blanche on observe : une diminution des lymphocytes (lymphopénie), des polynucléaires éosinophiles (éosinopénie), ainsi que des monocytes (monocytopénie), engendrant une immunité moins fonctionnelle, et une augmentation des polynucléaires neutrophiles (polynucléose). Au niveau de la lignée rouge les corticoïdes stimulent la moelle osseuse et retardent l'érythropoïèse. Ceci se traduit par une augmentation de la concentration en hémoglobine et en hématies (polyglobulie).
- Les troubles métaboliques[240] : Hyperglycémie par augmentation de la néoglucogénèse hépatique et diminution de l'utilisation périphérique du glucose entraînant une baisse de la sécrétion d'insuline, prise de poids, dyslipidémie, répartition anormale du tissu adipeux appelée la lipodystrophie ou lipomatose, qui peut se traduire par une bosse au niveau du cou (buffalo neck), hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie, rétention hydrosodée, hypertension artérielle, hypokaliémie, une hypocalcémie et/ou une hypophosphorémie.
- Les affections endocriniennes [240]: Syndrome de Cushing (symptômes typiques : visage lunaire, obésité centrale et pléthore), Hypercorticisme iatrogène, suppression surrénalienne, diminution de la lactation.
- Les troubles musculo-squelettiques[240] : Les glucocorticoïdes agissent de façon directe et indirecte sur ce métabolisme osseux aboutissant à l'apparition de l'ostéoporose cortisonique, ou d'un retard de croissance chez l'enfant, ainsi que sur le métabolisme protidique se manifestant

généralement par une faiblesse musculaire, une amyotrophie, une fonte musculaire, ou une rupture tendineuse, le plus souvent au niveau des quadriceps, des muscles de la ceinture abdominale et des bras.

- Manifestations neuropsychiques [241]: les corticoïdes ont des effets stimulants peuvent se traduire par des signes mineurs comme le phénomène d'imprégnation cortisonique se manifestant par une augmentation de l'appétit (effet orexigène), une excitabilité, une euphorie, une insomnie, des troubles de l'humeur et une logorrhée, ou des signes majeurs, plus rare et nécessitant surveillances ou des hospitalisations sont les troubles psychiatriques (dépression, délire, hallucinations, agitation maniaque), et la psychose cortisonique.
- Les affections cutanées [242]: les corticoïdes empêchent la synthèse du collagène en fragilisant la peau (vergetures) et les capillaires (lésions purpuriques, ecchymoses), et entraînent le retard de cicatrisation, ainsi que d'autres atteintes cutanées (acné, modifications de la pigmentation de la peau, chute de cheveux, hirsutisme, folliculites, hypertrichose, télangiectasie, érythrose...).
- Les affections oculaires [243-245]: Les complications oculaires dominantes sont : la cataracte, en particulier avec opacité sous-capsulaire postérieure, le glaucome cortisonique (accumulation de mucopolysaccharides dans le trabéculum, la détérioration des symptômes associés à l'ulcère cornéen, l'augmentation de la fréquence des infections virales, fongiques et bactériennes de l'œil, la détérioration des infections bactériennes de la cornée, la ptose, mydriase, la perforation sclérale iatrogène, la perforation cornéenne en cas de kératite existante, la vision trouble...

- Affections cardio-vasculaires [246]: Hypertension (survient généralement uniquement avec des doses plus élevées), risque accru d'athérosclérose et de thrombose, des arythmies (en augmentant l'excrétion rénale de potassium, de calcium et de phosphate), vascularite (également en tant que syndrome de sevrage après un traitement à long terme).

7.6 Les contre-indications :

a) Absolues [247]:

Il n'existe pas de contre-indications absolues à l'utilisation des glucocorticoïdes dans une indication vitale. Les véritables contre-indications à la corticothérapie sont rares, indépendamment de la voie d'administration, sont les syndromes infectieux ou mycosiques non contrôlés par un traitement spécifique, les infections actives (herpès virus, virus varicelle-zona, les hépatites...), les vaccinations récentes à un vaccin vivant, et les pathologies psychiatriques sévères non contrôlées par un traitement adéquat.

b) Relatives [247]:

Sont surtout des situations où un ou plusieurs effets indésirables des corticoïdes sont déjà présents chez le patient avant sa corticothérapie, notamment le diabète insulino-dépendant et non insulino-dépendant, l'hypertension artérielle mal équilibré et l'ostéoporose.

c) Cas particulier d'utilisation :

L'utilisation des corticoïdes par voie systémique (voies orale, parentérale et rectale) est interdite en compétition sportive dans le cadre de la lutte antidopage. Les glucocorticoïdes sont des substances dopantes (la stimulation psychique, le recul du seuil de fatigue entraînant une augmentation de l'endurance).

Diminution de l'effet des corticoïdes en cas d'association avec des médicaments inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital).

Risque d'hypokaliémie lors de l'utilisation de médicaments torsadogènes (érythromycine, amiodarone, Sotalol, quinidines...), des médicaments hypokaliémiants (diurétiques, laxatifs...).

Les glucocorticoïdes peuvent diminuer l'efficacité d'un dispositif contraceptif intra-

utérin.

Discussion des résultats :

Dans cette étude, nous avons évalué l'efficacité de la corticothérapie dans le traitement des patients atteints de COVID-19 en comparant nos résultats à ceux d'autres études de grande envergure telles que RECOVERY, REMAP-CAP, CoDEX, COLCORONA, CAPE COVID et SOLIDARITY. Les paramètres cliniques d'intérêts étaient le taux de mortalité, la durée médiane d'hospitalisation, le taux de transfert en réanimation. Notre analyse a révélé que la corticothérapie était associée à une réduction significative de la durée médiane d'hospitalisation, avec un taux de transfert en réanimation et de mortalité comparable à ceux rapportés dans ces études.

Les recommandations sur l'utilisation des corticostéroïdes pour COVID-19 sont largement basées sur les données de l'essai RECOVERY, un vaste essai multicentrique, randomisé et ouvert réalisé au Royaume-Uni. Cet essai a comparé les patients hospitalisés qui ont reçu jusqu'à 10 jours de dexaméthasone à ceux qui ont reçu la norme de soins.

Dans notre étude, nous avons observé des résultats significatifs, notamment une durée médiane d'hospitalisation de 11 jours, un taux de mortalité de 22 % et un taux de transfert en réanimation de 11 %. Ces résultats sont cohérents avec plusieurs études de référence, ce qui renforce la robustesse de nos conclusions.

1. La durée médiane d'hospitalisation :

En comparant notre étude avec les données de la littérature, nous constatons que la durée médiane d'hospitalisation que nous avons observée est en ligne avec les résultats de plusieurs études antérieures. Les études RECOVERY, CODEX et CAPE COVID, ont rapporté des durées médianes similaires de 10 jours, tout comme notre étude, ce qui suggère une cohérence dans les effets de la corticothérapie sur la durée de séjour des patients COVID-19. De même, les études REMAP-CAP, COLCORONA, et SOLIDARITY ont également rapporté des durées médianes réduites allant de 10 à 12 jours. Cela suggère que la corticothérapie peut contribuer à une diminution de la durée médiane d'hospitalisation, ce qui représente

une diminution significative du temps de séjours à l'hôpital, pouvant être expliquée par une stabilisation clinique relativement rapide chez les patients atteints de COVID-19, renforçant ainsi la crédibilité de nos résultats.

| Étude | Période | Nombre total des patients | Durée médiane d'hospitalisation (jours) |
|-------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|
| Notre étude | Juillet à Octobre 2021 | 192 | 11 |
| RECOVERY | Mars à Mai 2020 | 6425 | 10 |
| REMAP-CAP | Janvier 2020 à Mai 2021 | 4716 | 12 |
| CoDEX | Avril à Août 2020 | 299 | 10 |
| COLCORONA | Mars à Mai 2020 | 4796 | 12 |
| CAPE COVID | Avril à Août 2020 | 149 | 10 |
| SOLIDARITY | Mars à Novembre 2020 | 11266 | 12 |

2. Le taux de mortalité :

Nos résultats sont cohérents avec les données des études RECOVERY, REMAP-CAP, COLCORONA et CAPE COVID, qui ont montré des taux de mortalité similaires à notre étude entre 21 % et 22 % ainsi qu'avec les résultats CoDEX, qui ont montré une réduction de la mortalité chez les patients COVID-19 hospitalisés, et ont rapporté un taux de mortalité de 23%. Cela suggère que la corticothérapie est associée à une diminution du taux de la mortalité, et du nombre de décès chez les patients hospitalisés pour COVID-19.

| Étude | Période | Nombre total des patients | Taux de mortalité | Nombre de décès |
|-------------|-------------------------|---------------------------|-------------------|-----------------|
| Notre étude | Juillet à Octobre 2021 | 192 | 22% | 43 |
| RECOVERY | Mars à Mai 2020 | 6425 | 21% | 1361 |
| REMAP-CAP | Janvier 2020 à Mai 2021 | 4716 | 22% | 1026 |
| CoDEX | Avril à Août 2020 | 299 | 23% | 69 |
| COLCORONA | Mars à Mai 2020 | 4796 | 22% | 1045 |
| CAPE COVID | Avril à Août 2020 | 149 | 21% | 31 |
| SOLIDARITY | Mars à Novembre 2020 | 11266 | 13% | 1471 |

3. Le taux de transfert en réanimation :

L'analyse des taux de transfert en réanimation dans diverses études met en lumière des similitudes significatives. Les études REMAP CAP, CODEX, COLOCORONA et SOLIDARITY ont rapporté des taux de transfert en réanimation similaires de 11 %, tout comme notre étude qui a révélé un taux de 11 %.

Cependant, d'autres études présentent des variations. L'étude RECOVERY a présenté un taux légèrement plus bas, à 9 %. D'autre part, l'étude CAPE COVID a présenté un taux légèrement plus élevé, à 12 %. Ce qui, bien que légèrement différent, reste cohérent dans l'ensemble.

Ces constatations globales confirment l'efficacité des corticoïdes dans la gestion clinique des cas graves de COVID-19, et renforcent l'idée que la corticothérapie peut jouer un rôle crucial dans la réduction du taux de transfert en réanimation chez les patients atteints de COVID-19.

La corticothérapie et covid 19 : Expérience de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech Maroc

| Étude | Période | Nombre total des patients | Taux de patients transférés en réanimation | Nombre de patients transférés en réanimation |
|-------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Notre étude | Juillet à Octobre 2021 | 192 | 11% | 22 |
| RECOVERY | Mars à Mai 2020 | 6425 | 9% | 606 |
| REMAP-CAP | Janvier 2020 à Mai 2021 | 4716 | 11% | 512 |
| CoDEX | Avril à Août 2020 | 299 | 11% | 34 |
| COLCORONA | Mars à Mai 2020 | 4796 | 11% | 542 |
| CAPE COVID | Avril à Août 2020 | 149 | 12% | 15 |
| SOLIDARITY | Mars à Novembre 2020 | 11266 | 11% | 1235 |

Cependant, il convient de noter que notre étude présente certaines limites, notamment l'absence de groupe témoin. Par conséquent, bien que nos résultats suggèrent que la corticothérapie peut être bénéfique dans le traitement du COVID-19, des études randomisées contrôlées supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces conclusions.



RECOMMANDATIONS



Intégrer systématiquement la corticothérapie, soit 6 mg/j de Dexaméthasone à dose fixe en VO ou IV pendant 5 à 10 jours ou équivalent, dans les protocoles de traitement de COVID-19 chez les patients atteints de formes modérées à sévères nécessitant de l'oxygène ou sous ventilation mécanique.

Incorporer les antiviraux, dans la prise en charge des patients à risque, en les administrant dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes lors des phases précoces de l'infection à COVID-19.

L'individualisation du protocole d'administration des corticoïdes en fonction des comorbidités et des caractéristiques spécifiques de chaque patient (âge, statut vaccinal, gravité des lésions pulmonaires, etc.). Un suivi attentif est indispensable pour prévenir les effets secondaires.

Une approche thérapeutique combinée est souhaitable : l'utilisation des antiviraux dès les premiers signes d'infection à COVID-19 chez les populations à risque, et des corticoïdes chez les patients atteints de formes modérées à sévères de COVID-19.

La formation continue des équipes médicales sur la mise à jour des recommandations thérapeutiques ainsi que sur les résultats des recherches cliniques les plus récentes, afin d'améliorer la qualité des soins, et d'optimiser la prise en charge des patients atteints de COVID-19.

Mettre en place des systèmes de collecte de données plus complets et exhaustifs pour assurer la disponibilité d'informations essentielles pour les recherches et les études futures. La qualité des dossiers médicaux doit être améliorée pour permettre des analyses plus précises et approfondies, en renforçant la rigueur et la précision des données cliniques.

Mener des recherches continues notamment pour déterminer les meilleures stratégies thérapeutiques adaptées à chaque patient.



CONCLUSION

La pandémie de COVID-19 est une crise sanitaire mondiale majeure. Le SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19, la virose émergente la plus importante du siècle, peut engendrer une réponse inflammatoire systémique intense responsable d'atteintes pulmonaires épithéliales voire multi-systémiques. Le tableau clinique est polymorphe allant de forme asymptomatique au SDRA.

Les recommandations sur l'utilisation des corticostéroïdes pour COVID-19 sont largement basées sur les données de l'essai RECOVERY. Il a été rapporté que la corticothérapie était efficace dans la prise en charge de la maladie à coronavirus (COVID-19). Les corticostéroïdes étant des puissants médicaments anti-inflammatoires pourraient réduire la gravité du COVID-19 et le risque de complications. Globalement, la mortalité des sujets sous corticothérapie est significativement réduite de quasi un tiers.

La présente étude rétrospective de 192 patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 s'intéresse spécifiquement à évaluer l'efficacité de la corticothérapie dans la prise en charge de COVID-19.

Nos résultats objectifs suggèrent que la corticothérapie a un impact positif sur le taux de la mortalité, la durée médiane d'hospitalisation, et le taux de transfert en réanimation, et qu'elle peut jouer un rôle important dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19.

Dans la littérature les données regroupées de plus de 27 études retenues ont permis de confirmer le bénéfice du traitement corticoïde chez des patients COVID-19 hospitalisés, et de se prononcer en faveur de l'usage de ce médicament chez ces patients.

Bien que la corticothérapie soit généralement considérée comme sûre, elle peut être associée à des effets indésirables, soulevant ainsi des questions concernant la sécurité, l'efficacité et les doses optimales. Il est donc important de peser les bénéfices et les risques de la corticothérapie.

Des études supplémentaires, notamment des essais cliniques randomisés contrôlés, sont nécessaires pour mieux répondre à toutes les questions et guider la pratique clinique.



RÉSUMÉ



RÉSUMÉ

Introduction : La pandémie de COVID-19 a entraîné une crise sanitaire mondiale, affectant également le Maroc. Dans ce contexte, l'utilisation de la corticothérapie comme traitement potentiel pour les patients atteints de COVID-19 est devenue courante. Cette étude rétrospective vise à évaluer l'impact de la corticothérapie sur les patients COVID-19. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux de patients hospitalisés à l'hôpital militaire avicenne de Marrakech au Maroc entre Juillet et Octobre 2021. Les résultats ont montré que parmi les patients traités par corticothérapie, la durée médiane d'hospitalisation était de 11 jours, le taux de mortalité était de 22 % et le taux de transfert en réanimation était de 11 %. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature internationale, confirmant ainsi l'efficacité de la corticothérapie dans le traitement des patients COVID-19 au Maroc. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux et optimiser l'utilisation de la corticothérapie chez les patients COVID-19.

Matériels et méthodes : Une étude rétrospective incluant 192 patients admis à l'hôpital militaire avicenne de Marrakech au Maroc, entre Juillet et Octobre 2021, atteints de COVID-19 ayant reçu une corticothérapie. Les données ont été collectées à l'aide des observations cliniques, les résultats des explorations paracliniques et le suivi noté sur le dossier médical.

Résultats : Sur un total de 192 patients, L'âge médian a été 56 ans \pm 40 avec un sexe-ratio à 1,8. Les comorbidités ont été : diabète (40%), hypertension artérielle (29 %), Cardiopathies (10 %), Obésité (8 %), cancer (7 %), pneumopathies (5 %), fièvre (77%), dyspnée (69%), anosmie (30%), écoulement nasal (15%), signes digestifs (10%) sont les signes les plus fréquents. L'analyse statistique a révélé un taux de mortalité de 22%, une durée médiane d'hospitalisation de 11 jours, et un taux de transfert en réanimation de 11%.

Conclusion : L'administration de la corticothérapie en tant que traitement standard du COVID-19 améliore l'efficacité du traitement et réduit significativement de la durée médiane d'hospitalisation, le taux de transfert en réanimation et la mortalité, un constat largement soutenu par les données de la littérature.

Summary

Introduction: The COVID-19 pandemic has led to a global health crisis, affecting Morocco as well. In this context, the use of corticosteroid therapy as a potential treatment for COVID-19 patients has become common. This retrospective study aims to evaluate, and assess the impact of corticosteroid therapy on COVID-19 patients in Morocco. Data were collected from medical records of patients hospitalised at the Avicenna Military Hospital of Marrakesh in Morocco between July and October 2021. The results showed that among patients treated with corticosteroid therapy, the median length of hospital stay was 11 days, the mortality rate was 22%, and the rate of transfer to intensive care was 11%. These results are comparable to those reported in international Scientific literature, confirming the efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of COVID-19 patients in Morocco. However, further studies are needed to better understand and optimise the use of corticosteroid therapy in COVID-19 patients.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted on 192 patients admitted to the Avicenna Military Hospital in Marrakech, Morocco, between July and October 2021, who were diagnosed with COVID-19 and received corticosteroid therapy. Data were collected from clinical observations, paraclinical test results, and medical record follow-up.

Results: Out of a total of 192 patients, the median age was 56 years \pm 40 with a male-to-female ratio of 1.8. Comorbidities included diabetes (40%), hypertension (29%), heart disease (10%), obesity (8%), cancer (7%), and lung disease (5%). The most common symptoms were fever (77%), dyspnoea (69%), anosmia (30%), nasal discharge (15%), and digestive symptoms (10%). Statistical analysis showed that the mortality rate was 22%, the median length of hospitalization was 11 days, and the ICU transfer rate was 11%.

Conclusion: The addition of corticosteroid therapy to the standard treatment of COVID-19 improves treatment efficacy and significantly reduces the median length of hospitalisation, with ICU transfer and mortality rates comparable to those reported in the literature.

ملخص

مقدمة: أدى وباء كوفيد 19 إلى أزمة صحية عالمية، أثرت أيضًا على المغرب. في هذا السياق، أصبح استخدام الكورتيكوستيرويدات كعلاج فعال للمرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد كوفيد 19 شائعًا. تهدف هذه الدراسة بأثر رجعي إلى تقييم فعالية الكورتيكوستيرويد في علاج مرضى كوفيد 19 في المغرب. تم جمع البيانات من السجلات الطبية للمرضى الذين تم نقلهم إلى المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش بين يوليو وأكتوبر 2021. وأظهرت النتائج أنه من بين المرضى الذين عولجوا بالكورتيكوستيرويدات، كان متوسط مدة الاستشفاء 11 يومًا، وكان معدل الوفيات 22%، وكان معدل النقل إلى العناية المركزة 11%. هذه النتائج تدعم تلك الواردة في الأدبيات العلمية الدولية، مما يؤكد فعالية العلاج بالكورتيكوستيرويد في علاج مرضى كوفيد 19 في المغرب. ومع ذلك، هناك حاجة لدراسات إضافية لفهم أفضل وتحسين استخدام العلاج بالكورتيكوستيرويد لدى مرضى كوفيد 19.

مواد وأساليب: دراسة استرجاعية شملت 192 مريضًا تم قبولهم في مستشفى ابن سينا العسكري في مراكش، المغرب، بين يوليو وأكتوبر 2021، تم تشخيص إصابتهم بكوفيد 19 وتلقوا العلاج بالكورتيكوستيرويدات. تم جمع البيانات من خلال الملاحظات السريرية، نتائج الفحوصات المعملية، ومتابعة السجلات الطبية.

النتائج: من بين 192 مريضًا، كان متوسط العمر 56 عامًا \pm 40 مع نسبة جنسانية 1.8. كانت الأمراض المصاحبة: السكري (40%)، ارتفاع ضغط الدم (29%)، أمراض القلب (10%)، السمنة (8%)، السرطان (7%)، أمراض الرئة (5%). كانت الأعراض الأكثر شيوعًا: الحمى (77%)، ضيق التنفس (69%)، فقدان حاسة الشم (30%)، سيلان الأنف (15%)، الأعراض الهضمية (10%). أظهر التحليل الإحصائي أن معدل الوفيات كان 22%، ومتوسط مدة الاستشفاء 11 يومًا، ومعدل التحويل إلى وحدة العناية المركزة 11%.

الخاتمة: أظهرت الدراسة أن إضافة العلاج بالكورتيكوستيرويدات إلى العلاج القياسي لكوفيد 19 أدت إلى تحسين فعالية العلاج، وتقليل متوسط مدة الاستشفاء بشكل كبير معدل نقل إلى وحدة العناية المركزة ومعدل وفيات مماثل لما ورد في الأدبيات.



ANNEXES



Annexe

Fiche de renseignement des Malades COVID-19 à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech :

Identité :

- Nom et prénom :
- Age :
- Sexe :
 - Masculin.
 - Féminin.
- Date d'admission :
- Durée d'hospitalisation :

Antécédents et comorbidités :

- Diabète :
- Hypertension artérielle :
- Cardiopathie :
- Pneumopathies :
- Obésité :
- Cancer :
- Autres :

Le statut vaccinal :

- Vacciné.
- Non vacciné.

Clinique :

- Symptomatologie :
 - Fièvre (en °C) :
 - La dyspnée :
 - Anosmie :
 - Ecoulement nasal :
 - Les signes digestifs :
 - Autres :
- La saturation à l'air ambiante :

Paraclinique :

- Scanner thoracique :
- RT-PCR :
 - Positive :
 - Négative :

Evolution :

- Favorable.
- Transfert réanimation.
- Décès.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q.**
[COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. *Rev. Med. Interne* 2020;41:375-89.
2. **Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al.**
SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet Lond. Engl.* 2020;395:949-50.
3. **Labetubun J.**
Weekly Operational Update on COVID-19.
4. **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;5:562-9.
5. **Närhi F, Moonesinghe SR, Shenkin SD, Drake TM, Mulholland RH, Donegan C, et al.** Implementation of corticosteroids in treatment of COVID-19 in the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: prospective, cohort study. *Lancet Digit. Health* 2022;4:e220-34.
6. **RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al.** Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:693-704.
7. **Kherabi Y, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Peiffer-Smadja N.**
COVID-19 : les thérapeutiques. *Médecine Mal. Infect. Form.* 2022;S2772743221000052.
8. **Yin Y, Wunderink RG. MERS,**
SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirol. Carlton Vic* 2018;23:130-7.
9. **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.**
A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:727-33.
10. **Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon null, 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 Lond. Engl.* 2003;362:1353-8.
11. **Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM.**
Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1814-20.
12. **Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al.**
Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2020;133:1015-24.
13. **Kin N, Vabret A.**
[New therapies against HCV].
Rev. Francoph. Lab. RFL 2016;2016:25-33.

14. **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.* 2020;1866:165878.
15. **Masters PS.**
The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 2006;66:193-292.
16. **Malik YA.**
Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. J. Pathol.* 2020;42:3-11.
17. **De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, Van Hemert MJ.**
Host Factors in Coronavirus Replication [Internet].
In: Tripp RA, Tompkins SM, éditeurs. *Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection.* Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 2023 oct 20]. page 1-42. Available from: http://link.springer.com/10.1007/82_2017_25
18. **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;579:270-3.
19. **Cui J, Li F, Shi ZL.**
Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019;17:181-92.
20. **Chavda VP, Patel AB, Vaghasiya DD.**
SARS-CoV-2 variants and vulnerability at the global level. *J. Med. Virol.* 2022;94:2986-3005.
21. **Gupta P, Gupta V, Singh CM, Singhal L.**
Emergence of COVID-19 Variants: An Update. *Cureus* 2023;15:e41295.
22. **Aleem A, Akbar Samad AB, Vaqar S.**
Emerging Variants of SARS-CoV-2 and Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19) [Internet].
In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 2023 oct 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>
23. **Rouzioux C.**
[SARS-CoV-2 variants in relation to screening and vaccines]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2022;206:215-8.
24. **de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ.**
SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016;14:523-34.

25. **Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al.**
Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159:81-95.
26. **Sawicki SG, Sawicki DL.**
Coronavirus transcription: subgenomic mouse hepatitis virus replicative intermediates function in RNA synthesis. *J. Virol.* 1990;64:1050-6.
27. **van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al.**
Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1564-7.
28. **Choi H, Chatterjee P, Coppin JD, Martel JA, Hwang M, Jinadatha C, et al.**
Current understanding of the surface contamination and contact transmission of SARS-CoV-2 in healthcare settings. *Environ. Chem. Lett.* 2021;19:1935-44.
29. **Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al.**
Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond. Engl.* 2020;395:1973-87.
30. **Prather KA, Wang CC, Schooley RT.**
Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science* 2020;368:1422-4.
31. **Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, et al.** Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J. Clin. Med.* 2020;9:538.
32. **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al.** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-9.
33. **Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al.**
Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20:697-706.
34. **Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al.**
Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020;323:1846-8.
35. **Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al.** SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020;369:50-4.

- 36. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP.**
The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention.
Nat. Rev. Immunol. 2020;20:363-74.
- 37. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al.** Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors.
Allergy 2020;75:2829-45.
- 38. Caumes E.**
[Infection with SARS-CoV-2].
Arch. Mal. Coeur Vaiss. Prat. 2020;2020:2-4.
- 39. Garnier M, Quesnel C, Constantin JM.**
Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19.
Presse Médicale Form. 2021;2:14-24.
- 40. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al.**
Immunology of COVID-19: Current State of the Science.
Immunity 2020;52:910-41.
- 41. Commins SP, Borish L, Steinke JW.** Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125:S53-72.
- 42. Stetson DB, Medzhitov R.**
Type I interferons in host defense.
Immunity 2006;25:373-81.
- 43. Fujimoto I, Pan J, Takizawa T, Nakanishi Y.**
Virus clearance through apoptosis-dependent phagocytosis of influenza A virus-infected cells by macrophages.
J. Virol. 2000;74:3399-403.
- 44. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S.**
Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19.
J. Pharm. Anal. 2020;10:102-8.
- 45. Pelaia C, Tinello C, Vatrella A, De Sarro G, Pelaia G.**
Lung under attack by COVID-19-induced cytokine storm: pathogenic mechanisms and therapeutic implications.
Ther. Adv. Respir. Dis. 2020;14:1753466620933508.
- 46. 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 Lond. Engl.* 2020;395:497-506.
- 47. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M.**
Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned.
Immunol. Lett. 2020;225:31-2.

48. Huang I, Pranata R.

Lymphopenia in severe coronavirus disease–2019 (COVID–19): systematic review and meta-analysis.

J. Intensive Care 2020;8:36.

49. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al.

Pathological findings of COVID–19 associated with acute respiratory distress syndrome.

Lancet Respir. Med. 2020;8:420-2.

50. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID–19: lessons learned from sepsis.

Lancet Respir. Med. 2020;8:946-9.

51. 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;323:1061-9.

52. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F.

Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia.

J. Thromb. Haemost. JTH 2020;18:1421-4.

53. Emert R, Shah P, Zampella JG.

COVID–19 and hypercoagulability in the outpatient setting.

Thromb. Res. 2020;192:122-3.

54. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z.

Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia.

J. Thromb. Haemost. JTH 2020;18:844-7.

55. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws ML, Glasziou P.

Estimating the extent of asymptomatic COVID–19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis.

J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis. Can. J. Off. Assoc. Pour Microbiol. Medicale Infect. Can. 2020;5:223-34.

56. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX.

Characteristics of Hospitalized Adults With COVID–19 in an Integrated Health Care System in California.

JAMA 2020;323:2195-8.

57. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al.

Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis.

JAMA 2019;321:2003-17.

58. Qiao J.

What are the risks of COVID–19 infection in pregnant women?

Lancet Lond. Engl. 2020;395:760-2.

- 59. Abobaker A, Raba AA, Alzwi A.**
Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19.
J. Med. Virol. 2020;92:2458-64.
- 60. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz R, et al.** COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge.
J. Clin. Med. 2020;9:1753.
- 61. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K.**
Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis.
J. Med. Virol. 2020;92:1449-59.
- 62. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al.**
Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.
N. Engl. J. Med. 2020;382:1708-20.
- 63. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al.**
Clinical Features of COVID-19 and Factors Associated with Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-analysis.
SSRN 2020;3566166.
- 64. Meynard JB, de Laval F, Texier G, Gorgé O, Degui H, Pommier de Santi V.** [Management of the COVID-19 epidemic in the carrier battle group (January-April 2020) by the Armed Forces Epidemiology and Public Health Center].
Bull. Acad. Natl. Med. 2022;206:997-1010.
- 65. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al.**
Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection.
JAMA 2020;323:2089-90.
- 66. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al.** Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.
JAMA 2020;323:2052-9.
- 67. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al.**
Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.
Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull. 2020;25:2000045.
- 68. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al.**
Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19.
J. Med. Virol. 2020;92:903-8.
- 69. Chan JFW, Yip CCY, To KKW, Tang THC, Wong SCY, Leung KH, et al.**
Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hex Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens.

J. Clin. Microbiol. 2020;58:e00310-20.

70. Hussein HA, Hassan RYA, Chino M, Febbraio F.

Point-of-Care Diagnostics of COVID-19: From Current Work to Future Perspectives. *Sensors* 2020;20:4289.

71. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al.

Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020;323:1843-4.

72. Marty FM, Chen K, Verrill KA.

How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:e76.

73. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA.

Nucleic Acids Res. 2000;28:E63.

74. Hantz S.

[Biological diagnosis of Sars-CoV-2 infection: strategies and interpretation of results]. *Rev. Francoph. Lab. RFL* 2020;2020:48-56.

75. Li H, Wang X, Liu W, Wei X, Lin W, Li E, et al.

Survey and Visual Detection of Zaire ebolavirus in Clinical Samples Targeting the Nucleoprotein Gene in Sierra Leone. *Front. Microbiol.* 2015;6:1332.

76. Lambert-Niclot S, Cuffel A, Le Pape S, Vauloup-Fellous C, Morand-Joubert L, Roque-Afonso AM, et al.

Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. *J. Clin. Microbiol.* 2020;58:e00977-20.

77. Navero-Castillejos J, Casals-Pascual C, Narváez S, Cuesta G, Hurtado JC, Fernandez M, et al.

Diagnostic Performance of Six Rapid Antigen Tests for SARS-CoV-2. *Microbiol. Spectr.* 2022;10:e0235121.

78. Khalid MF, Selvam K, Jeffry AJN, Salmi MF, Najib MA, Norhayati MN, et al. Performance of Rapid Antigen Tests for COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagn. Basel Switz.* 2022;12:110.

79. Dinnes J, Sharma P, Berhane S, van Wyk SS, Nyaaba N, Domen J, et al.

Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022;7:CD013705.

80. Li G, Chen X, Xu A.

Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2003;349:508-9.

81. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al.

Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reinfection by a Phylogenetically Distinct Strain.

Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 2021;73:354-6.

82. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al.

Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).
Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 2020;71:778-85.

83. Sathi S, Tiwari R, Verma S, Kumar Garg A, Singh Saini V, Kumar Singh M, et al.

Role of Chest X-Ray in Coronavirus Disease and Correlation of Radiological Features with Clinical Outcomes in Indian Patients.

Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. J. Can. Mal. Infect. Microbiol. Medicale 2021;2021:6326947.

84. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al.

Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19.
Radiology 2020;296:E72-8.

85. Cleverley J, Piper J, Jones MM.

The role of chest radiography in confirming covid-19 pneumonia. BMJ 2020;370:m2426.

86. Chamorro EM, Tascón AD, Sanz LI, Vélez SO, Nacenta SB.

Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. 2021;

87. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al.

The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society.

Radiology 2020;296:172-80.

88. Borghesi A, Zigliani A, Masciullo R, Golemi S, Maculotti P, Farina D, et al. Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients.

89. Radiol.

Med. (Torino) 2020;125:461-4.

90. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, Semler MW, et al.

Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS.

Thorax 2018;73:840-6.

91. Schalekamp S, Huisman M, Van Dijk RA, Boomsma MF, Freire Jorge PJ, De Boer WS, et al.

Model-based Prediction of Critical Illness in Hospitalized Patients with COVID-19. Radiology 2021;298:E46-54.

92. Quiaia E, Baratella E, Crimi F, Cancian L, Crivelli P, Vianello A.

High-resolution CT features in patients with COVID-19 pneumonia and negative nasopharyngeal and oropharyngeal swabs.

Pulmonology 2021;27:351-3.

93. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al.

Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR.

Radiology 2020;296:E115-7.

94. Laëtitia LG.

Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 – Place du scanner thoracique.

95. Khashoo R, Vimalasvaran S, Tewari D, Khashu S, Khashu M.

Indiscriminate use of CT chest imaging during the COVID-19 pandemic.

Clin. Radiol. 2022;77:316-7.

96. **Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al.**
Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.
Radiology 2020;296:E32-40.
97. **Parekh M, Donuru A, Balasubramanya R, Kapur S.**
Review of the Chest CT Differential Diagnosis of Ground-Glass Opacities in the COVID Era.
Radiology 2020;297:E289-302.
98. **Dai WC, Zhang HW, Yu J, Xu HJ, Chen H, Luo SP, et al.**
CT Imaging and Differential Diagnosis of COVID-19.
Can. Assoc. Radiol. J. J. Assoc. Can. Radiol. 2020;71:195-200.
99. **Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al.**
Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.
Radiology 2020;295:200463.
100. **Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J.**
Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging.
Radiology 2008;246:697-722.
101. **Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B.**
Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review.
Eur. Radiol. 2020;30:4381-9.
102. **Ojha V, Mani A, Pandey NN, Sharma S, Kumar S.**
CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients.
Eur. Radiol. 2020;30:6129-38.
103. **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.
104. **Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al.**
Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. Radiology 2020;296:E55-64.
105. **Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al.**
Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. Infect. Dis. Poverty 2020;9:29.
106. **Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A.**
Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. Eur. Radiol. 2020;30:4930-42.

107. **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.
108. **Barrot V, Janot K, Ifergan H, Herbreteau D.**
COVID-19 : un scanner illustratif de l'atteinte pulmonaire. *Presse Médicale Form.* 2020;1:423-4.
109. **Schmitt R.**
Place du scanner thoracique basse-dose dans le diagnostic et le triage des patients suspects d'infection grave à SARS-CoV-2 au Service d'Accueil des Urgences du CHU de Rouen lors de la première vague.
110. **Baque-Juston M, Guesmi M, Foglino P, Mondot L, Burel-Vandenbos F, Chassang M, et al.**
Pneumonie à Sars-CoV-2 : broncho-pneumonie ou vasculopathie ? Focus sur le signe scanographique du « vaisseau élargi » et corrélations radio-histologiques. *J. Imag. Diagn. Interv.* 2022;5:18-27.
111. **Ding X, Xu J, Zhou J, Long Q.**
Chest CT findings of COVID-19 pneumonia by duration of symptoms. *Eur. J. Radiol.* 2020;127:109009.
112. **Mahsouli A, Grillo M, Amini N, Acid S, Coche E, Ghaye B.**
Imagerie thoracique du COVID-19.
113. **Jin C, Tian C, Wang Y, Wu CC, Zhao H, Liang T, et al.**
A Pattern Categorization of CT Findings to Predict Outcome of COVID-19 Pneumonia. *Front. Public Health* 2020;8:567672.
114. **Chong WH, Saha BK, Chopra A.**
Does COVID-19 pneumonia signify secondary organizing pneumonia?: A narrative review comparing the similarities between these two distinct entities. *Heart Lung J. Crit. Care* 2021;50:667-74.
115. **Wang Y, Jin C, Wu CC, Zhao H, Liang T, Liu Z, et al.**
Organizing pneumonia of COVID-19: Time-dependent evolution and outcome in CT findings. *PloS One* 2020;15:e0240347.
116. **Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al.**
Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020;295:715-21.
117. **Yu M, Xu D, Lan L, Tu M, Liao R, Cai S, et al.**
Thin-Section Chest CT Imaging of COVID-19 Pneumonia: A Comparison Between Patients with Mild and Severe Disease. *Radiol. Cardiothorac. Imaging* 2020;2:e200126.
118. **Salaffi F, Carotti M, Tardella M, Borgheresi A, Agostini A, Minorati D, et al.**
The role of a chest computed tomography severity score in coronavirus disease 2019 pneumonia. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e22433.

119. **Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al.**
Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol. Cardiothorac. Imaging* 2020;2:e200047.
120. **Dangis A, Gieraerts C, De Bruecker Y, Janssen L, Valgaeren H, Obbels D, et al.** Accuracy and Reproducibility of Low-Dose Submillisievert Chest CT for the Diagnosis of COVID-19. *Radiol. Cardiothorac. Imaging* 2020;2:e200196.
121. **Wu G, Yang P, Xie Y, Woodruff HC, Rao X, Guiot J, et al.**
Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an international multicentre study. *Eur. Respir. J.* 2020;56:2001104.
122. **Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al.**
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 – Secondary Publication. *J. Thorac. Imaging* 2020;35:219-27.
123. **Pandémie de covid-19 : rôle diagnostique fondamental de l'imagerie.** *J. Imag. Diagn. Interv.* 2020;3:230.
124. **Penha D, Pinto EG, Matos F, Hochegger B, Monaghan C, Taborda-Barata L, et al.** CO-RADS: Coronavirus Classification Review. *J. Clin. Imaging Sci.* 2021;11:9.
125. **Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, et al.**
CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19–Definition and Evaluation. *Radiology* 2020;296:E97-104.
126. **Thomas A, Haljan G, Mitra A.**
Lung ultrasound findings in a 64-year-old woman with COVID-19. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 2020;192:E399.
127. **Chebli IA, Laghoub L.**
Oxygénothérapie et Covid-19 : Indication et mésusage.
128. **Montuschi M.**
Intérêt de l'utilisation de l'oxygénothérapie à haut débit lors des transports inter-hospitaliers de patients Covid-19. 2022;
129. **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;180:934.
130. **Girault C.**
COVID-19 et insuffisance respiratoire aiguë : particularités de la prise en charge ventilatoire. *Rev. Mal. Respir. Actual.* 2022;14:25483-91.
131. **Ben Dhia B, Essafi F, Ben Ismail K, Ben Slimene N, Bellardh H, Kaddour M, et al.** Ventilation non invasive chez les patients atteints de pneumonie liée au COVID-19 : faisabilité et impact clinique. *Rev. Mal. Respir. Actual.* 2022;14:147.
Fuchs A, Lanzi D, Beilstein CM, Riva T, Urman RD, Luedi MM, et al.

Clinical recommendations for in-hospital airway management during aerosol-transmitting procedures in the setting of a viral pandemic. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2021;35:333-49.

132. **Smondack P, Gravier FÉ, Prieur G, Repel A, Muir JF, Cuvelier A, et al.**
[Physiotherapy and COVID-19. From intensive care unit to home care-An overview of international guidelines]. *Rev. Mal. Respir.* 2020;37:811-22.
133. **Kone S, Ekono C, Leblic E, Kanouté T, Decelle E, Soumare D, et al.**
Place de la kinésithérapie respiratoire et neuromusculaire chez les patients atteints de COVID-19. *Rev. Mal. Respir. Actual.* 2023;15:97.
134. **Avis relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19. 2020;**
135. **Lanoix Jp, Arlaud C, Fraisse T, Vittoz J, Fourmy A, Bernard L, et al.**
Prescription d'antibiotiques dans le COVID du sujet âgé: analyse descriptive des 1er et 2e vagues. *Médecine Mal. Infect. Form.* 2022;1:S62-3.
136. **Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio Cuscó M, Ferrández O, Horcajada JP, et al.**
Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2021;19:147-63.
137. **Kamel AM, Monem MSA, Sharaf NA, Magdy N, Farid SF.**
Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev. Med. Virol.* 2022;32:e2258.
138. **Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B.**
Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020;108:201-11.
139. **Pirnay G, Dantier B, Tourid W, Terkemani A, Bachot F, Hadim L, et al.**
Effet bénéfique de l'association hydroxychloroquine/azithromycine dans le traitement des patients âgés atteints de la COVID-19 : résultats d'une étude observationnelle. *Pharm. Hosp. Clin.* 2020;55:398-403.
140. **Godon A, Tacquard CA, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, Lasne D, et al.**
Prévention du risque thromboembolique veineux et surveillance de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour COVID-19 : propositions réactualisées (avril 2021). Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GFHT). *Anesth. Réanimation* 2021;7:467-76.
141. **Tacquard C.**
L-63 Anticoagulation des patients COVID : risque hémorragique et thrombotique. *Transfus. Clin. Biol.* 2022;29:330.
142. **Baumann Kreuziger L, Sholzberg M, Cushman M.**
Anticoagulation in hospitalized patients with COVID-19. *Blood* 2022;140:809-14.
143. **Pilia E, Belletti A, Fresilli S, Lee TC, Zangrillo A, Finco G, et al.**
The Effect of Heparin Full-Dose Anticoagulation on Survival of Hospitalized, Non-critically Ill COVID-19 Patients: A Meta-analysis of High Quality Studies. *Lung* 2023;201:135-47.

144. **Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Nguyen P, Godier A, et al.**
TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT.
145. **Laëtitia LG.**
Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 Prise en charge de premier recours des patients atteints de Covid-19. 2020;
146. **Baudin B.**
Oligoéléments cofacteurs enzymatiques. Rev. Francoph. Lab. 2021;2021:18-24.
147. **Inchirah TL.**
Thème : Intérêt des vitamines et des oligoéléments dans le traitement de la COVID-19.
148. **Bahsoun A, Fakh Y, Zareef R, Bitar F, Arabi M.**
Corticosteroids in COVID-19: pros and cons. Front. Med. 2023;10:1202504.
149. **Annane D.**
Corticosteroids for COVID-19. J. Intensive Med. 2021;1:14-25.
150. Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 2020;
151. **Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, Stegemann M, Fichtner F, Metzendorf MI, et al.** Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst. Rev. [Internet] 2022 [cité 2023 nov 20];2022. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015125>
152. **Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al.**
The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. J. Virol. 2020;95:e01648-20.
153. **Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al.**
Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. The Lancet 2021;398:843-55.
154. **Boulware DR, Lindsell CJ, Stewart TG, Hernandez AF, Collins S, McCarthy MW, et al.** Inhaled Fluticasone Furoate for Outpatient Treatment of Covid-19. N. Engl. J. Med. 2023;389:1085-95.
155. **Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, Morse CG, Phipatanakul W, Koster DJ, et al.**
Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 2022;182:42.
156. **McDonald EG, Lee TC.**
Association nirmatrelvir/ritonavir contre la COVID-19. Can. Med. Assoc. J. 2022;194:E365-6.
157. **Buxeraud J, Faure S, Fougère É.**
Le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®), un traitement contre la Covid-19. Actual. Pharm. 2022;61:10-2.
158. **Blair HA. Remdesivir:**
A Review in COVID-19. Drugs 2023;83:1215-37.

159. **Wu PE, Morris AM.**
Le remdésivir chez les patients atteints de la COVID-19. *Can. Med. Assoc. J.* 2021;193:E495-6.
160. **E Tanni¹ S, Silvinato² A, Floriano³ I, A Bacha⁴ H, Naime Barbosa⁵ A, M Bernardo⁶ W.** Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Bras. Pneumol.* 2022;e20210393.
161. **Grundeis F, Ansems K, Dahms K, Thieme V, Metzendorf MI, Skoetz N, et al.** Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet] 2023 [cité 2023 nov 17];2023. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014962.pub2>
162. **Jayk Bernal A, Gomes Da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al.**
Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:509-20.
163. **Sun M, Lai H, Huang J, Liu J, Li Y, Tian J, et al.**
Molnupiravir for the treatment of non-severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 14 randomized trials with 34 570 patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2023;78:2131-9.
164. **FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR LAGEVRIO™ (molnupiravir) CAPSULES.**
165. **Issam N, Lazhari T, Tayeb B, Dafne S, Zihad B, Tarek M, et al.**
Mécanismes possiblement impliqués dans les effets antiviraux de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine - Quelle réalité pour le traitement de la COVID-19? *Toxicol. Anal. Clin.* 2021;33:237-47.
166. **Touret F, De Lamballerie X.**
Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;177:104762.
167. **Di Stefano L, Ogburn EL, Ram M, Scharfstein DO, Li T, Khanal P, et al.** Hydroxychloroquine/chloroquine for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: An individual participant data meta-analysis. *PLOS ONE* 2022;17:e0273526.
168. **Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al.**
Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;m1844.
169. **Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al.**
Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020;m1849.
170. **Deng J, Zhou F, Heybati K, Ali S, Zuo QK, Hou W, et al.**
Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a meta-analysis. *Future Virol.* 2022;17:95-118.
171. **Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al.**
Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N. Engl. J. Med.* 2021;385:1941-50.

172. Heo YA.
Sotrovimab: First Approval. *Drugs* 2022;82:477-84.
173. Richier Q, Plaçais L, Lacombe K, Hermine O.
COVID-19 : encore une place pour le tocilizumab ? *Rev. Médecine Interne* 2021;42:73-8.
174. Dalmat YM.
Le tocilizumab, un plus dans la Covid-19 sévère. *Option/Bio* 2022;33:8-9.
175. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques pour la prise en charge du Covid-19 : antagonistes des récepteurs IL1 et IL6. 2021;
176. Avril V.
Covid-19 et infection au SARS-CoV-2. 2023;
177. King A, Vail A, O'Leary C, Hannan C, Brough D, Patel H, et al.
Anakinra in COVID-19: important considerations for clinical trials. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e379-81.
178. Khani E, Shahrabi M, Rezaei H, Pourkarim F, Afsharirad H, Solduzian M.
Current evidence on the use of anakinra in COVID-19. *Int. Immunopharmacol.* 2022;111:109075.
179. Dahms K, Mikolajewska A, Ansems K, Metzendorf MI, Benstoem C, Stegemann M. Anakinra for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Med. Res.* 2023;28:100.
180. Convertino I, Ferraro S, Cappello E, Valdiserra G, Bonaso M, Tuccori M. Tixagevimab + cilgavimab against SARS-CoV-2: the preclinical and clinical development and real-world evidence. *Expert Opin. Drug Discov.* 2023;18:231-45.
181. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2022;386:2188-200.
182. Soeroto AY, Yanto TA, Kurniawan A, Hariyanto TI.
Efficacy and safety of tixagevimab-cilgavimab as pre-exposure prophylaxis for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2023;33:e2420.
183. Thomas M, Masson M, Bitoun S, Barnetche T, Seror R, Lazaro E, et al.
La prophylaxie pré-exposition par tixagévimab/cilgavimab est efficace pour limiter le risque de contamination et la sévérité de la COVID-19 des patients atteints de maladies auto-immunes ou inflammatoires insuffisamment répondeurs à la vaccination. *Rev. Rhum.* 2022;89:A77-8.
184. Arnaud P.
Les différents interférons : Pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires. *Rev. Médecine Interne* 2002;23:449S-458S.
185. Brzoska J, Von Eick H, Hündgen M.
Interferons in COVID-19: missed opportunities to prove efficacy in clinical phase III trials? *Front. Med.* 2023;10:1198576.

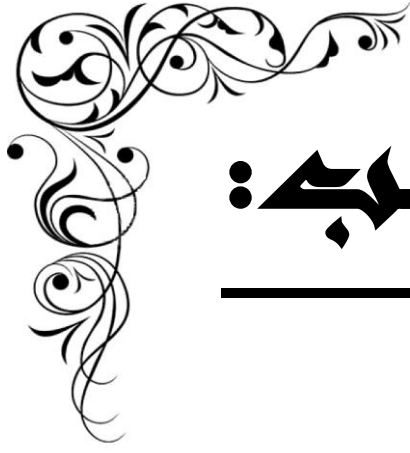
186. Davoudi–Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020;64:e01061–20.
187. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:497-511.
188. Kumar S, Saurabh MK, Narasimha VL, Maharshi V. Efficacy of Interferon- β in Moderate-to-Severe Hospitalised Cases of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Drug Investig.* 2021;41:1037-46.
189. Reis G, Moreira Silva EAS, Medeiros Silva DC, Thabane L, Campos VHS, Ferreira TS, et al. Early Treatment with Pegylated Interferon Lambda for Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2023;388:518-28.
190. Tiberghien P, Morel P, Desmarests M, Richard P, Bocquet T, Toussirot E, et al. L-66 Le plasma convalescent COVID-19 pour le traitement de la COVID-19. *Transfus. Clin. Biol.* 2022;29:331.
191. Tobian AAR, Cohn CS, Shaz BH. COVID-19 convalescent plasma. *Blood* 2022;140:196-207.
192. Epstein J, Burnouf T. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma. *Vox Sang.* 2020;115:485-7.
193. François M, Raba M, Baud C. Plasma de convalescents du COVID-19 : premiers résultats en AURA. *Transfus. Clin. Biol.* 2021;28:S69.
194. Fillet AM, Ferrera–Tourenc V, François M, François A, Porra V, Dettori I, et al. Protocole d'usage thérapeutique du plasma de convalescent de COVID-19–Suivi. *Transfus. Clin. Biol.* 2021;28:S25.
195. **Mayence A, Vanden Eynde J.** Baricitinib: A 2018 Novel FDA–Approved Small Molecule Inhibiting Janus Kinases. *Pharmaceuticals* 2019;12:37.
196. **Kramer A, Prinz C, Fichtner F, Fischer AL, Thieme V, Grundeis F, et al.** Janus kinase inhibitors for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet] 2022 [cité 2023 nov 17];2022. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD015209>
197. **Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ.** JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017;16:843-62.
198. **Tanaka Y.** A review of Janus kinase inhibitors for the treatment of Covid-19 pneumonia. *Inflamm. Regen.* 2023;43:3.
199. **Najm A, Alunno A, Machado P, Bertheussen H, Burmester GR, Carubbi F, et al.** Mise à jour des recommandations EULAR sur l'utilisation des thérapies immunomodulatrices dans la prise en charge de la Covid-19. *Rev. Rhum.* 2021;88:A214-5.

200. **Bouzidi M, Arfaoui B, Abida H, Gueddiche N, Ajili F, Nadia Ba, et al.**
Connaissances des paramédicaux en médecine sur l'infliximab : état des lieux en Tunisie. *Rev. Médecine Interne* 2023;44:A189.
201. **Coldewey SM, Neu C, Bloos F, Baumbach P, Schumacher U, Bauer M, et al.**
Infliximab in the treatment of patients with severe COVID-19 (INFLIXCOVID): protocol for a randomised, controlled, multicentre, open-label phase II clinical study. *Trials* 2022;23:737.
202. **O'Halloran JA, Kedar E, Anstrom KJ, McCarthy MW, Ko ER, Nunez PS, et al.**
Infliximab for Treatment of Adults Hospitalized with Moderate or Severe Covid-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2022 [cité 2023 nov 18]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.09.22.22280245>
203. Haute Autorité de Santé HAS. RONAPREVE (casirivimab-imdevimab) – COVID-19 [Internet]. Saint-Denis La Plaine: 2022. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318295/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-covid-19
204. **Razonable RR, Pawlowski C, O'Horo JC, Arndt LL, Arndt R, Bierle DM, et al.** Casirivimab-Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19. *EClinicalMedicine* 2021;40:101102.
205. **Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, Wells JC, Ali S, Sivapalasingam S, et al.** Casirivimab and Imdevimab for the Treatment of Hospitalized Patients With COVID-19. *J. Infect. Dis.* 2022;227:23-34.
206. **Gao M, Ao G, Hao X, Xie B.**
Casirivimab-imdevimab treatment is associated with reduced rates of mortality and hospitalization in patients with COVID-19: A systematic review with meta-analysis. *J. Infect.* 2023;87:82-4.
207. Haute Autorité de Santé HAS. RONAPREVE (casirivimab-imdevimab) – COVID-19 [Internet]. Saint-Denis La Plaine: 2021. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281625/fr/ronapreve-casirivimab-imdevimab-covid-19
208. **Vlaar APJ, Witzernath M, Van Paassen P, Heunks LMA, Mourvillier B, De Bruin S, et al.** Anti-C5a antibody (vilobelimab) therapy for critically ill, invasively mechanically ventilated patients with COVID-19 (PANAMO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2022;10:1137-46.
209. **Manthey HD, Woodruff TM, Taylor SM, Monk PN.**
Complement component 5a (C5a). *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009;41:2114-7.
210. **Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, Torri A, et al.**
Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146:215-7.
211. Fact Sheet for Healthcare Providers: Emergency Use Authorization for Gohibic.
212. **White KM, Rosales R, Yildiz S, Kehrer T, Miorin L, Moreno E, et al.**
Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. *Science* 2021;371:926-31.

213. Varona JF, Landete P, Paredes R, Vates R, Torralba M, Guisado-Vasco P, et al. Plitidepsin in adult patients with COVID-19 requiring hospital admission: A long-term follow-up analysis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023;13:1097809.
214. Varona JF, Landete P, Lopez-Martin JA, Estrada V, Paredes R, Guisado-Vasco P, et al. Preclinical and randomized phase I studies of plitidepsin in adults hospitalized with COVID-19. *Life Sci. Alliance* 2022;5:e202101200.
215. COVID-19 et colchicine.
216. Ghoul JE, Abdenneji S, Essafouli F, El-Euch AD, Wadhane IE, Klila M. Effet de la colchicine sur l'évolution clinique du COVID-19. *Rev. Mal. Respir. Actual.* 2023;15:205-6.
217. Mantero V, Abate L, Basilico P, Balgera R, Salmaggi A, Nourbakhsh B, et al. COVID-19 in dimethyl fumarate-treated patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2021;268:2023-5.
218. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Peto L, Staplin N, Campbell M, Pessoa-Amorim G, et al. Dimethyl fumarate in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2022 [cité 2023 nov 20]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.09.23.22280285>
219. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir. Care* 2018;63:655-70.
220. Whitehouse MW. Anti-inflammatory glucocorticoid drugs: reflections after 60 years. *Inflammopharmacology* 2011;19:1-19.
221. Aslangul E, Le Jeune C. Place des corticoïdes dans le traitement des infections. *Presse Médicale* 2012;41:400-5.
222. Boumpas DT. Glucocorticoid Therapy for Immune-Mediated Diseases: Basic and Clinical Correlates. *Ann. Intern. Med.* 1993;119:1198.
223. Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, Rieder MJ. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. *J. Leukoc. Biol.* 1996;60:563-72.
224. Dejean C, Richard D. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *Rev. Médecine Interne* 2013;34:264-8.
225. Sibila O, Suarez-Cuartin G, Rodrigo-Troyano A, Anzueto A. Corticosteroids and Pneumonia in COPD: A Dual Effect? *Barc. Respir. Netw.* 2015;1:386.
226. El-Saber Batiha G, Al-Gareeb AI, Saad HM, Al-kuraishy HM. COVID-19 and corticosteroids: a narrative review. *Inflammopharmacology* 2022;30:1189-205.
227. Richard Denis, Senon Jean-Louis, Roblot Pascal, Richard D. Corticoïdes et corticothérapie. Paris: Hermann; 1997.

228. **Pillon F.**
Les corticoïdes, des modes d'administration variés selon les pathologies. *Actual. Pharm.* 2011;50:22-6.
229. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation.
230. COVID-19 et corticostéroïdes systémiques.
231. Agarwal A, Hunt BJ, Stegemann M, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, et al.
A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;m3379.
232. Manus JM.
OMS: Covid-19, corticoïdes mode d'emploi. *Rev. Francoph. Lab.* 2020;2020:9.
233. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.
234. **Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden LR, Cheng VCC, Edwards KM, et al.** Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2022;ciac724.
235. Avril V. Covid-19 et infection au SARS-CoV-2.
236. Liang H, Acharya G.
Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020;99:439-42.
237. **Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al.**
Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013;65:353-61.
238. **Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, et al.**
Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1125-33.
239. **Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR.**
Corticosteroid Use and Peptic Ulcer Disease: Role of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Ann. Intern. Med.* 1991;114:735-40.
240. **Yasir M, Goyal A, Sonthalia S.**
Corticosteroid Adverse Effects [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 2024 févr 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>
241. **Ricoux A, Guitteny-Collas M, Sauvaget A, Delvot P, Pottier P, Hamidou M, et al.** Troubles psychiatriques induits par la corticothérapie orale : mise au point sur la nature, l'incidence, les facteurs de risque et le traitement. *Rev. Médecine Interne* 2013;34:293-302.
242. **Zenklusen C.**
Revue Médicale Suisse : Dermocorticoïdes : incontournables et redoutés. *Rev. Médicale Suisse* 2014;10:821-6.
243. **Skalka HW, Prchal JT.**
Effect of Corticosteroids on Cataract Formation. *Arch. Ophthalmol.* 1980;98:1773-7.

244. **Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, Zhong Y, Chalam K.** Corticosteroids and Glaucoma Risk: *Drugs Aging* 1999;15:439-50.
245. **Akingbehin AO.** Corticosteroid-induced ocular hypertension. I. Prevalence in closed-angle glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1982;66:536-40.
246. **Szwebel TA, Le Jeune C.** Risques cardiovasculaires d'une corticothérapie. *Presse Médicale* 2012;41:384-92.
247. **Baldomir E.**
THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. 2011;



قسم الطبيب:

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَسَعْيِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ
سِرَّهُمْ.

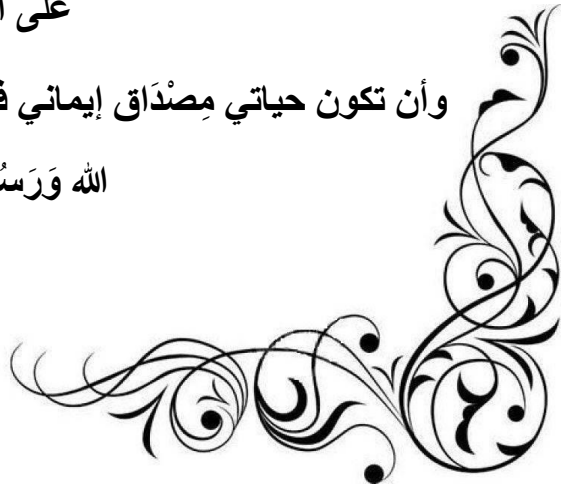
وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي لِلطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ
وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَتَأَبَّرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخِّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أَوْقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ
عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَّتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهَ
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد



العلاج بالكورتيكوستيرويد وكوفيد 19 تجربة المستشفى العسكري ابن سينا

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2024/12/02

من طرف

الانسة: **مريم بوتزازت**

المزداة في 18 يوليو 1995 ب بني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

فيروس كوفيد-19 - العلاج بالكورتيكوستيرويدات - سارس-كوف-2 - المغرب.

اللجنة

| | | |
|--------|-------|------------|
| الرئيس | السيد | ح.قصيف |
| المشرف | السيد | م. بدوي |
| الحكام | السيد | ي. الكموني |
| | السيد | ز. الشهي |
| | السيد | ه. جناح |

