

Année 2024

Thèse N° 563

**Nintedanib un traitement salvateur dans les
formes graves COVID-19 ? à propos de deux
cas et revue de littérature**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/12/2024

PAR

Mme. Bouchra Ennadif

Née le 05 février 1997 à Safi

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Cas cliniques, Fibrose pulmonaire post-COVID-19, Efficacité, Nintedanib

JURY

Mr. M.khallouki PRESIDENT

Professeur d'Anesthésie-réanimation

Mr. H.Rebahi RAPPORTEUR

Professeur d'Anesthésie-réanimation

Mme. S.Aitbattaher JUGES

Professeur de pneumologie

Mr. Y.ELouardi JUGES

Professeur d'Anesthésie-réanimation



{رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالَّدِيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحَ
لِي فِي ذُرِّيَّتي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ}

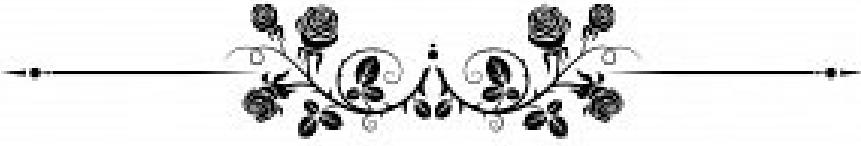
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَلَوَاتُ اللَّهِ، الْعَظَمَيِّ

سورة البقرة ٣٢



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
FACULTEDEMEDECINEETDEPHARMACIE
MARRAKECH

DoyensHonoraires :Pr.BadieAzzamanMEHADJI
Vicedoyen :Pr.AbdelhaqALAOUIYAZIDI
Vicedoyen : Pr.MohammedBOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen :Pr.SaidZOUHAIR
Vicedoyen :Pr.MohamedAMINE
Vicedoyen :Pr.RedouaneELFEZZAZI
Vicedoyen :Pr.OualidZIRAOUI
SecrétaireGénérale : Mr.AzzeddineELHOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE D'UPERSONNE 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	SOUIMANI 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	MOUTAOUIKIL 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	BENELKHAIA 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 IDRISI 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	FOURAIJI 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	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISI 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	LAKMICHI 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 Lamya	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	BELKHOU 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 IDRISI SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
96	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
97	BOURRAHOUAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
98	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
99	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
101	TAZI Mohamed Illias	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-embyologie 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-pathologique
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	MAOUJOUD 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	LAHMINI 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	CHETTATTI 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 Rabiy	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	ELATIQI 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	HAJHOUJI 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	DOULHOUSNE 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	ELMASARIOUI 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	BENDAOUD 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	PrAss	Neurochirurgie
305	MAAROUFI Fathillah Elkarim	PrAss	Chirurgie Générale
306	ELMOUSSAOUI Soufiane	PrAss	Pédiatrie
307	BARKICHE Samir	PrAss	Radiothérapie
308	ABIELAALAKhalid	PrAss	Pédiatrie
309	AFANI Leila	PrAss	Oncologie médicale
310	ELMOULOUA Ahmed	PrAss	Chirurgie pédiatrique
311	LAGRINE Mariam	PrAss	Pédiatrie
312	OULGHOUL Omar	PrAss	Oto-rhino-laryngologie
313	AMOCHA Abdelaziz	PrAss	Urologie
314	ZAHLAN Safaa	PrAss	Neurologie
315	ELMAHFOUDI Aziz	PrAss	Gynécologie-obstétrique
316	CHEHBOUNI Mohamed	PrAss	Oto-rhino-laryngologie
317	LAIRANI Fatimaezzahra	PrAss	Gastro-entérologie
318	SAADI Khadija	PrAss	Pédiatrie
319	DAFIR Kenza	PrAss	Génétique
320	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	PrAss	Neurologie
321	ABAINOULahoussaine	PrAss	Endocrinologie et maladies métaboliques
322	BENCHANNA Rachid	PrAss	Pneumo-phtisiologie
323	TITOU Hicham	PrAss	Dermatologie

324	ELGHOUL Naoufal	PrAss	Traumato-orthopédie
325	BAHI Mohammed	PrAss	Anesthésie-réanimation
326	RAITEB Mohammed	PrAss	Maladies infectieuses
327	DREF Maria	PrAss	Anatomie pathologique

328	ENNACIRIZainab	PrAss	Psychiatrie
329	BOUSSAIDANEMohammed	PrAss	Traumato-orthopédie
330	JENDOUZI Omar	PrAss	Urologie
331	MANSOURIMaria	PrAss	Génétique
332	ERRIFAIYHayate	PrAss	Anesthésie-réanimation
333	BOUKOUB Naila	PrAss	Anesthésie-réanimation
334	OUACHAOUJamal	PrAss	Anesthésie-réanimation
335	ELFARGANIRania	PrAss	Maladies infectieuses
336	IJIM Mohamed	PrAss	Pneumo-phtisiologie
337	AKANOURAdil	PrAss	Psychiatrie
338	ELHANAFIFatimaEzzohra	PrAss	Pédiatrie
339	MERBOUHManal	PrAss	Anesthésie-réanimation
340	BOUROUMANEMohamedRida	PrAss	Anatomie
341	IJDDASara	PrAss	Endocrinologie et maladies métaboliques
342	GHARBIKhalid	PrAss	Gastro-entérologie
343	ATBIBYassine	PrAss	Pharmacie Clinique

LISTE ARRETEE LE24/07/2024



DÉDICACES



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me

*hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour,
respect et gratitude que*

Je dédie cette thèse ...



Tout d'abord à Allah,

اللهم لك الحمد حمدًا كثيرًا طيباً مباركاً فيه عدد خلقك ورضي نفسك وزنة
عراشه ومداد كلمايك اللهم لك الحمد ولله الشكر حتى ترضى ولله الحمد ولله
الشكر عند الرضى ولله الحمد ولله الشكر دائماً وأبداً على نعمتك

*A mes parents
A qui je dois tout, puisse dieu vous garder toujours à mes côtés
en bonne et parfaite santé ;*

الى امي الحبيبة الأستاذة خديجة النغزالي

امي شمعة كوني أقف هنا وقد خانتني الكلمات لأعبر لك عن مشاعر الحب والامتنان التي تخلجنني لا أدرى الشكر ام اعتذر ام اشكر واعتذر على كل الحب الذي نضحت به لم تتركي بابا الا طرقته ولا جزءا منك الا ضححيت به لتجعلني مني ما أتمنى انه يرضيك ويسعدك

اهديك اليوم هذا العمل الذي ما هو الا ثمرة تفانيك واهديك كل ايامي عسى ان أرد بعضا من كثير. اطال الله في عمرك ورزقك الصحة والعافية وجزاك عنا خير الجزاء
احبك امي

الى ابي الحبيب الأستاذ احمد النظيف

الى الرجل الأول في حياتي

الى الرجل الذي وهبني كل ما املك وهو كل ما املك
الى الذي حق احلامي ودعم كل خطوة من حياتي
الى الصديق الذي اعود اليه في كل اموري
الى الذي علمني مواجهة الحياة وعلمني القرآن الكريم
كفاني فخرا انك ابي

اليوم اشكرك من اعمق قلبي على كل الحب الذي منحته لي وادعو العلي القدير ان يرزقك طول العمر ويجزيك خير الجزاء احبك ابي.

والذي العزيزين ربما لم تتح لي الفرصة التي اود لأعبر لكمما عن درجة حبي لكمما وعن كمية الفخر والامتنان رزقني الله سبحانه نعما كثيرا لكن أفضلها ان جعلكمما والدي لن أنسى دعمكمما النفسي وما عانيتتموه من اجل ابتسامتني ونجاحي وتفوقي الحمد لله الذي وهبني هذه الفرصة لأعبر لكمما عن مدى حبي لكمما ما انا الا وسيلة فالنجاح نجاحكمما والفخر لكمما اقوه ااسي منحني امامكمما فأنتما كل ما املك.

A ma grande mère Mima lahnina

*Ma source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse dieu, le tout puissant, te préserve et t'accorder santé longue vie et bonheur. Je t'aime
Mimaallahichafik*

A la mémoire de mes grands-parents paternels et mon grand-père maternel.

J'aurais aimé que vous soyez présents aujourd'hui. Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus sincères. Puisses vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

A ma petite sœur Israa

A la petite fille que tu étais et à la femme que tu deviens, tu es la prunelle de mes yeux, je suis fière d'être ta grande sœur et je serais toujours là pour toi, pour te guider, te protéger, et t'aider à réaliser tes rêves. La bonté de ton âme m'a toujours rafraîchi le cœur et me rend heureuse de t'avoir dans ma vie.

Pour ton soutien ton affection, ton bon cœur et ta bonne humeur, je te dédie ce travail en espérant que tu y trouves la fierté que j'espère t'inspirer.

A mon frère Anas

Par ton affection, tes encouragements et ton soutien tu as été pour moi le « grand » petit frère qui atteint toute la perfection que l'on peut souhaiter. Tu es le plus précieux cadeau que mes parents m'ont offert. Merci pour ton grand soutien qui m'a toujours rendu plus forte. Que mon travail soit le témoignage de mon grand amour et respect envers toi. Je te souhaite une vie pleine de joie et de succès mon future brillant ingénieur.

A mon petit frère Ilyass

Mon petit frère, bien que tu sois un homme maintenant, tu resteras toujours mon petit frère, je serais pour toujours ta grande sœur que tu reviens vers elle pour prendre n'importe quelle décision. Je serais là pour t'aimer, te protéger, te guider et de t'aider à l'infini. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, et de réussite. Je te souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité mon brillant futur ingénieur.

A mes tantes et oncles

Khalta Naima

*Je ne pourrai jamais te remercier autant, depuis ma naissance
tu étais ma seconde maman, tu m'as protégé, tu m'as
encouragé, tu m'as éduqué, et tu étais toujours à mes côtés.
Merci de croire toujours en moi et à mes compétences, merci
d'être fière de moi depuis mon premier jour à la faculté de
médecine, et merci de faire partie de ma vie. Je te dédie ce
travail en témoignage de mon profond amour et
reconnaissance de tout petit plaisir que tu as fait pour moi. Je
serai toujours reconnaissante. Que Dieu te protège, te donne
santé et prospérité. Merci du fond du cœur.*

KhaltíAícha

*Tu étais toujours fière de moi, toujours à mes côtés, ton sourire
et ton humour me manque à chaque fois tu nous quitte vers la
Belgique chaque été. J'aimerais te dire que ta petite « bouzza »
est devenu le médecin que tu as toujours souhaité et elle te
dédie son travail de thèse en témoignage de son amour éternel
inconditionnel. Merci khaltí pour tout*

KhaltíHouria

*Ma toute petite tante, notre relation était plus une amitié, tu
étais ma tante confidente et ma mère lorsqu'il le faut. Tu me
comprends et tu étais toujours à mes côtés. Je te dédie ce
travail pour exprimer mon amour et ma reconnaissance et
aussi mon excuse pour chaque instant de dispute.*

KhaltíNoura

Par contre, toi khalti est la seul parmi les autres que je respecte le plus je te trouve la plus mature la plus serviable. Je te dédie ce travail, un remerciement pour ton aide, ton amour et ta jolie âme qui nous comble toujours d'amour. Merci pour tout

KhalīBrahim

Je ne peux en aucun cas te remercier comme il le faut. Mon oncle/père/ami/.... Le tout. C toi qui m'a éduqué, toi qui m'as protégé, toi qui m'as pris la main chaque matin pour partir à l'école. Tu étais depuis mon enfance fière de moi. Je te dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance, et de mon amour. Il est enfin temps de me voir portante ma toge de soutenance.

Merci khali je t'aime.

AmitiKhadija, amitiSaadia

Merci de m'aimer à chaque fois qu'on se réunissent. Je vous respecte et je vous aime.

A la mémoire de mon oncle aamiSimohamed

J'ai voulu bien que tu sois présent dans mon grand jour, mais le destin a bien voulu que tu nous quitte rapidement. Mon père m'a trop raconté de toi et j'ai passé mon enfance à coté de toi en entendant tes précieux conseils religieux, tu étais toujours pour moi l'exemple du bon « IMAME » que j'étais trop fière, puisse ton âme repose en paix.

AamiHassan et aamiMohamed

*Merci de m'aimer, merci de me souhaiter toujours le meilleur.
Je vous aime*

A mes cousins et cousines

Hamza Chaarani et son frère Morad

A tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire, nos disputes, nos bêtises. Merci de faire partie de ma vie. Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse nos fraternelles liens se pérenniser et consolider encore. Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouvez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.

Mes cousins et cousines de la famille Narhzalî, Ennadîf, Bakhor

Je tiens à vous exprimer toute mon affection et ma gratitude. Vous avez toujours été là pour moi, dans les moments de joie comme dans les difficiles. Vos sourires, votre soutien et vos encouragements ont été inestimables. Vous êtes plus que des cousins, des véritables amis. Merci pour le tout.

A ma cousine Fatimazahra Hannoudî

J'aimerais t'exprimer ma petite sœur combien tu comptes pour moi. Ton soutien, ta gentillesse, et ton sourire réchauffent mon cœur, c'est vrai que je suis plus grande que toi mais je te considère une vraie amie du fait de ton beau et sincère cœur. Merci d'être toujours là, et merci de me considérer comme « héroïne » que tu me dis toujours. Je t'aime ma belle

A ma cousine Douaa

Je file directement ma chère cousine douaa, ta sœur.

Tu es la plus douce des petites cousines, toujours souriante, toujours créative et toujours à l'écoute, encore une fois je te dis en écrivant cette dédicace tu es la plus belle, la plus charmante et la plus respectueuse. Je t'aime ma chérie.

Ma cousine Rokaya et sa sœur Hajar

Le binôme de folie, votre énergie est incomparable, vous êtes trop respectueuse, trop calme, et toujours à l'écoute. Je vous aime petites cousines.

Ma cousine Fatimazahra Narhzalî

Je tiens à te dire combien tu es importante pour moi. Ta présence, ta générosité et ton sourire apportent tant de joie dans ma vie. Tu es bien plus qu'une cousine, tu es une amie précieuse et une véritable source de bonheur. Merci d'être toujours là pour moi, de m'apporter ton sourire et de partager avec moi des moments inoubliables.

Ma cousine Sara Rabbaj

Ma chériesarita, la plus mature des petites cousines, c'est vrai qu'on ne se rencontre pas souvent mais tu es d'une grande importance, ton joli cœur, tes sincères sentiments me rendent chanceuse de t'avoir dans ma vie. Merci d'être fière de moi et merci d'exister dans ma vie. Je t'aime ma chérie

Les jumelles de la famille : Safa et Maroua Rabbaj

Les plus mignonnes des jumelles au monde. Un sourire, une éducation, et une beauté incomparable. Je vous aime mes petites et je vous espère le plus beau chemin dans la vie.

A ma trèschère cousine Haffoussa

La toute petite cousine, je t'aime énormément. Je t'écris ces mots pour que tu puisses les lire au futur, tu es ma puce hfisa, ma petite fille et ma source de joie. Je t'espère une vie pleine de bonheur comme celui que tu m'as apporté depuis ta naissance.

A mon très cher cousin Ahmed

J'étais très heureuse le jour de ta naissance, finalement j'ai eu un petit cousin, un petit bébé que je l'appelle hamdoune aujourd'hui je t'aime bcp mon petit.

A toute la famille Ennadif, Narhzali, Hannoudi, Sefyaoui, Rabbaj, Bakhor, et Chaarani.

A l'homme de ma vie

A la personne qui m'a arrosée de tendresse et d'attention, à travers toutes les saisons de notre parcours ensemble. Ta présence aimante et ton soutien constant, même au moment de dispute, ont été les piliers sur lesquels j'ai construit chaque étape de mon chemin académique. Tes encouragements, ta compréhension et ta tendresse ont été ma source d'inspiration et de force, illuminant chaque obstacle surmonté et chaque réussite obtenue.

Tu es le plus beau cadeau que le destin m'a offert. Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi.

Que cette dédicace soit le symbole de ma reconnaissance éternelle envers toi, pour tout ce que tu as sacrifié et partagé avec moi.

Finalement cette page de notre histoire est écrite en étant ensemble après tous ce qu'on a vécu de défis, et je suis profondément reconnaissante de t'avoir à mes côtés pour chaque chapitre à venir.

Puisse Dieu te protéger, garder, et renforcer notre amour inconditionnel et maintienne notre union pour l'éternité.

A ma chère amie, docteur Meryem Kraim

Mon amie précieuse, mon binôme. Tu es une personne si gentille, serviable et adorable, et je suis incroyablement reconnaissante de t'avoir dans ma vie. Les années que nous avons passées ensemble ont été remplies de moments extraordinaires et inoubliables. Mais au-delà de ces souvenirs précieux, ce qui compte le plus, c'est la façon dont tu as enrichi mon cœur. Tu as su le remplir de douceur, de bien-être et d'amour et pour cela je ne peux que te remercier du fond du cœur. Merci pour ton amour sincère, pour ton soutien sans faille, pour ta présence constante à mes côtés, et surtout merci d'être toi-même, une personne exceptionnelle. Je t'aime de tout mon cœur.

A ma chère amie, Docteur Ouissa Essaké

A travers cette dédicace que je l'écris avec amour, je présente mes sincères sentiments, mes excuses et mon amour inconditionnel, envers la personne qui étais toujours présente à mes cotés dans les moments les plus difficiles de ma vie, à celle qui m'a aidé à surmonter le grand défi de ma vie. Je sais que notre relation d'amitié est détruite pour des causes que je n'ai pas pu les contrôler, mais j'ose dire qu'elle était la plus sincère de mes amitiés, la plus vraie et la plus marquante, J'espère qu'elle se rétablisse un jour.

Je n'ai pas pu passer cette étape et ne pas te citer car tu étais et tu resteras la plus proche de mon cœur. Tu trouveras ici mon amour inconditionnel, ma sincère reconnaissante. Je te souhaite une vie aussi bonne que ton cœur. Je t'aime

*A mes collègues : Fatima Elouardî, Hajar Elhilalî,
Nouhaila Errehylî, Noura Falahi, Oumaima Ghazzar,
Soukaina Damirou, Youssra Hanawi, Oumaima Zarhounî,
Btissam Moumen, Fatima, Imane Benkherchache,
Hajar Adnani, Nadia Amrazi, Imane Elbardaoui, Imane
Zouaki, Chaïmae Elargane, Soukaina Elkacimi, Lahcen Aachour,
Mohamed Aattar, Mohamed Laachir.*

A ceux qui cheminent sur cette voie noble, je souhaite exprimer ma gratitude et mon appréciation à travers ces mots. Ensemble nous avons traversé un chemin semé de défis et de découvertes. Votre collaboration, votre dévouement a continué à éclairer mon chemin et à m'inspirer. Que cette dédicace soit le témoignage de ma profonde gratitude pour vous et votre sincère amitié.

*A mes amies : Sanae Ezzine, Yassir Aniba, Mawia Namel,
Maroua Namel, Essafa Namel, Karim, Idriss.
Merci d'exister dans ma vie.*

*A l'association Mains-blanches à Safi : Mr. Abdessalam,
Ayoub, Anouar, Sara*

Le travail associatif était ma préoccupation depuis mon adolescence, mais je n'ai pas imaginé un jour que cela va me faire rencontrer des gens pareils, qui espèrent le bien pour tout le monde, qui m'ont accueilli chaleureusement au sein de l'association et qui ont été fière de moi je vous aime de tout mon cœur. Notre parcours associatif n'a pas terminé ainsi que notre relation d'amitié. Merci pour tout.

A tous mes enseignant du primaire, secondaire et de la faculté de médecine de Marrakech, Au centre skills

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous porte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation, mon instruction et mon bien-

être. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé bonheur et longue vie.

*A mon professeur Hanane mourouth :
Professeur assistante au service d'anesthésie-réanimation
maternelle de l'hôpital Mère-Enfant*

Je vous en remercie profondément. Je vous suis très reconnaissante pour tout le temps et les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail et vos obligations. Pour toutes ces heures dépensées à m'expliquer, pour toutes ces informations si précieuses, gratuitement livrées, ainsi que pour vos encouragements inlassables, vos conseils judicieux, et vos remarques hors-paires. Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines m'ont profondément ému resteront pour moi un exemple à suivre.

A tous ceux qui me sont chers et que n'ai pu citer.

A MON CERVEAU :

Tu es ce qu'il y a de mieux en moi mais aussi la cause de mes doutes et pensées négatives. Nous voici, nous avons réussi après toutes ces années à réaliser l'un de nos rêves, je t'ai dit que tout irait bien un jour.

Nous avons encore beaucoup d'années devant nous, sois gentil avec moi.

A MON COEUR :

Merci d'avoir eu la foi quand j'étais aveuglé par les peurs et le doute. Ton intensité est ma force. S'il te plaît, reste aussi humain que tu l'es maintenant. Une âme guérissseuse est une âme qui ressent la douleur et la joie d'une manière humaine et brute.

Au courageux peuple de gaza

A travers ces mots, je désire exprimer ma solidarité et ma compassion envers les victimes de la guerre à gaza. Votre résilience et votre force sont une source d'inspiration pour nous tous.

Puissiez-vous trouver réconfort et sécurité. Vous êtes constamment dans nos pensées et nos prières. Que Dieu accueille vos martyrs.

A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à la réalisation de travail de thèse. Merci du fond du cœur.



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
PROFESSEUR KHALLOUKI
PROFESSEUR AGREGE ET CHEF DE SERVICE D'ANESTESIE
-REANIMATION A L'HOPITAL IBN TOFAIL DE
MARRAKECH

Vous avez fait preuve d'une grande compréhension et d'une grande disponibilité. Nous sommes très reconnaissants de la gentillesse et l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger et de présider ce travail de thèse.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Recevez cher maître ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
PROFESSEUR REBAHI
PROFESSEUR AGREGE D'ANESTESIE-REANIMATION DE
L'HOPITAL MER-E-NFANT CHU MOHAMMED VI DE
MARRAKECH

Nous vous remercions pour la gentillesse et la sympathie avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Vous nous avez toujours réservés le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sourire et bienveillance. Les conseils fructueux que vous nous avez prodigués ont été très précieux, nous vous en remercions. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et haute considération.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR
ELOUARDI
PROFESSEUR AGREGÉ D'ANESTHÉSIE-REANIMATION DE
L'HOPITAL IBN TOFAIL DE MARRAKECH

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre simplicité avec laquelle vous m'avez accueilli. Votre présence constitue pour moi un grand honneur. De votre enseignement brillant et précieux, je garderai les meilleurs souvenirs depuis mon passage en 3ème année dans votre service que je considère exceptionnel. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Je vous remercie de votre gentillesse. Qu'il me soit ainsi permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR
AITBATTAR
PROFESSEUR AGREGÉ DE PNEUMATOLOGIE DE L'HOPITAL
ERRAZICHI MOHAMMED VI DE MARRAKECH

Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans notre jury. Nous vous remercions de votre Enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.



LISTE DES FIGURES

Liste des figures

Figure 1 : cinétique du taux des leucocytes

Figure 2 : cinétique du taux des lymphocytes

Figure 3 : cinétique du taux d'hémoglobine

Figure 4 : cinétique de la CRP

Figure 5 : cinétique du taux de la ferritine

Figure 6 : cinétique du taux des d-dimères et du fibrinogène

Figure 7 : cinétique du taux du LDH

Figure 8 : cinétique de la PaO₂ avant et après Ofev

Figure 9 : TDM thoracique à l'admission

Figure 10 : cinétique du taux des leucocytes

Figure 11 : cinétique du taux des lymphocytes

Figure 12 : cinétique du taux d'hémoglobine

Figure 13 : cinétique de la CRP

Figure 14 : cinétique du taux de la ferritine

Figure 15 : cinétique du taux des d-dimères et du fibrinogène

Figure 16 : cinétique du taux du LDH

Figure 17 : cinétique de la PaO₂ avant et après Ofev

Figure 18 : TDM d'admission

Figure 19 : TDM après aggravation

Figure 20 : structure chimique du Nintedanib

Figure 21 : composition de la paroi alvéolaire

Figure 22 : schématisation du processus pro-fibrotique avec ses différentes étapes au cours de la FPI

Figure 23 : mécanismes potentiels sous-jacents à la fibrose pulmonaire associés à la COVID-19

Figure 24 : Diagramme flux des patients

Figure 25 : les valeurs du PaO₂ et SaO₂ qui caractérisent normoxémie, hypoxémie, hyperoxémie

Figure 26 : présentation clinique et facteurs de sévérité de l'infection à SARS-COV-2

Figure 27 : Protocol national thérapeutique COVID-19



Liste des tableaux

Tableau 1 : récapitulatif cas clinique 1

Tableau2 : récapitulatif cas clinique2

Tableau3 : compréhension des différents approches thérapeutiques de la fibrose pulmonaire chronique.

Tableau4 : critères secondaires

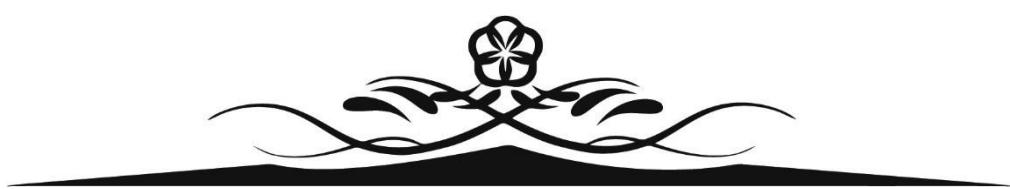
Tableau5 :différentes recherches intéressent le Nintedanib impliqué dans le traitement de la fibrose pulmonaire chronique induite par COVIF-19

Tableau6 : lésions caractéristiques sur la TDM thoracique de la phase aigue et chronique de la maladie COVID-19



LISTE DES ABRÉVIATIONS

COVID-19	: coronavirus disease 2019
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aigue
FR	: fréquence respiratoire
FC	: fréquence cardiaque
SaO2	: saturation artérielle en oxygène
LDH	: lactate déshydrogénase
CRP	: protéine C -réactive
TP	: taux de prothrombine
DRNN	: détresse respiratoire néonatale
SFA	: souffrance fœtale aigue
PaO2	: pression artérielle d'oxygène
FiO2	: fraction insérée en oxygène
TDM	: tomodensitométrie
VEGFR2	: vascular endothelial growth factor receptor 2
FGFR	: fibroblast growth factor receptor
PDGFR	: platelet-derived growth factor
SNC	: système nerveux central
AEC	: alveolar epithelial cell (cellule épithéliale alvéolaire)
TGF-B	: transforming growth factor beta
CVF	: capacité vitale forcée
HRCT	: high resolution computed tomography
DLCO	: capacité de diffusion de monoxyde de carbone
HTA	: hypertension artérielle
OMS	: organisation mondiale de la santé
FC	: fréquence cardiaque
TA	: tension artérielle
CPT	: capacité pulmonaire totale
CHU	: centre hospitalier universitaire



PLAN



INTRODUCTION.	1
MATÉRIELS.	3
I. Type de l'étude	4
II. Lieu de l'étude	4
III. Période de l'étude	4
IV. Objectif de l'étude	4
MÉTHODES.	4
I. Collecte et présentations des données	4
II. Considérations éthiques	4
OBSERVATIONS MÉDICALES.	6
DISCUSSION.	24
I. Histoire du Nintedanib	25
II. Propriétés physico-chimiques	25
III. Propriétés pharmacodynamiques	27
IV. Propriétés pharmacocinétique	28
V. Généralité sur la fibrose pulmonaire chronique	28
1. Physiopathologie de la fibrose pulmonaire chronique	28
2. COVID-19 et FPI : quelle similitude	32
3. Mécanismes d'installation	32
4. Place du Nintedanib	33
5. Revue de littérature	35
Discussion des résultats.	39
I. Antécédents des patientes :	40
II. Délai de la symptomatologie :	40
III. Profil clinique :	41
1. COVID-19 avec état critique :	41
2. Forme sévère de la COVID-19 :	41
3. Forme non sévère de la COVID-19 :	41
IV. Profil paraclinique :	45
1. Biologique :	45
2. TDM Thoracique :	48
V. Profil thérapeutique :	50
1. Traitement médical :	50
CONCLUSION	55
RESUME	57
BIBLIOGRAPHIE	62



La covid-19 est une pandémie virale secondaire à l'infection par un virus appartenant à la famille des **coronaviridae**, le SARS-COV-2. La maladie a été découverte en décembre 2019 dans la ville de Wuhan, en chine.

Depuis les premiers cas, la COVID-19 a été qualifiée de "le grand imitateur" en raison de la diversité de ces manifestations cliniques(1). Elle ne se limite pas à une simple infection pulmonaire et peut évoluer vers des formes graves, entraînant notamment un **syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA)** et, dans certains cas, une fibrose pulmonaire.

L'évolution en fibrose pulmonaire a été observée dans une proportion significative des cas critiques et graves, ainsi que lors de l'examen post-mortem, ce qui a représenté un grand défi thérapeutique. L'utilisation des traitements **anti fibrosant** est ainsi devenue une nécessité. (2)

Le **Nintedanib**, un traitement anti fibrosant, est couramment utilisé dans certaines maladies pulmonaires notamment la fibrose pulmonaire idiopathique, classé comme un inhibiteur de la tyrosine kinase, il agit en bloquant certaines enzymes impliquées dans la croissance et la progression du tissus fibreux dans les poumons.(3)

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence, à travers deux cas cliniques rapportés et une revue de la littérature, le potentiel thérapeutique du Nintedanib comme traitement salvateur des cas graves de la fibrose pulmonaire post COVID-19.

Cette étude est basée sur les cas collectés au sein du service d'anesthésie et de réanimation obstétricale et gynécologique de l'hôpital Mère-Enfant (HME) du CHU Mohamed VI à Marrakech.



MATERIELSET METHODES

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une série de cas portant sur deux patientes atteintes de la fibrose pulmonaire post COVID-19.

II. Lieu de l'étude :

Service d'anesthésie et réanimation maternelle de l'hôpital mère-enfant du CHU Mohamed VI à Marrakech.

III. Période de l'étude :

Au cours la deuxième vague de la pandémie COVID-19 (août et septembre 2021)

IV. Objectif de l'étude :

L'objectif de notre étude est de mettre en évidence le rôle potentiel du Nintedanib, un anti fibrosant, dans le traitement de la fibrose pulmonaire induite par l'infection à COVID-19.

METHODES :

Cette étude rapporte deux observations détaillées : celle d'une jeune patiente enceinte et celle d'une patiente âgée, suivie pour diabète.

La collecte des données repose sur l'analyse complète des dossiers médicaux des deux patientes hospitalisées et prises en charge au sein du service d'anesthésie et de réanimation obstétricale et gynécologique de l'hôpital Mère-Enfant du CHU Mohamed VI à Marrakech.

I. Collecte et présentation des données :

Les données recueillis sont les suivant :

1. Données épidémiologiques :

- Age
- Genre
- Antécédents : médicaux, chirurgicaux, gynécologique, toxico-allergiques.
- Délai diagnostic par jour.

2. Paramètres cliniques :

- Fréquence respiratoire (FR)
- Saturation artérielle en oxygène (SaO₂)
- Fréquence cardiaque (FC)
- Tension artérielle (TA)
- Symptômes à l'admission
- Score de Glasgow

3. Paramètres paracliniques :

- Bilan biologique complet : bilan infectieux, bilan biochimique, gazométrie (PaO₂, PaCO₂, FiO₂, PaO₂/FiO₂)
- Tomodensitométrie thoracique.

4. Données thérapeutiques :

- Traitement médical selon le Protocol de COVID-19
- Traitement anti-fibrosant : posologie, durée, tolérance.

5. Evolution :

- Surinfection
- Recours à l'intubation
- Evolution après traitement anti-fibrosant
- Sortie à domicile
- Décès

II. Considérations éthiques :

La collecte des données a été effectué dans le respect de l'anonymat avec confidentialité des informations personnelles des patientes.



Cas clinique 1

Il s'agit d'une femme âgée de **40ans**, sans ATDS pathologiques particuliers, **enceinte de 7 mois**, qui s'est présentée pour la prise en charge d'une pneumonie à COVID-19.

Le diagnostic a été posé devant une symptomatologie évocatrice (toux sèche, fièvre, myalgies, dyspnée) et confirmé par une **RT-PCR** positive.

Lors de sa première hospitalisation au service de gynécologie, Elle présentait une tachypnée (**FR : 33cpm**) et une hypoxémie à l'air ambiant (**SaO₂ à 88%**).

Le bilan biologique a révélé une **hyperleucocytose à prédominance neutrophiles**, une **anémie inflammatoire**, un taux élevé de LDH, une CRP positive, un taux élevé des D-Dimères ainsi qu'une fonction rénale et hépatique normale.

- **Bilan infectieux :**
 - GB à 10300/mm
 - Neutrophiles à 8670 /mm
 - CRP à 18 mg/L
- **Le reste du bilan :**
 - TP à 91%
 - D-dimères à 0.66 ug/mL
 - Plaquettes à 256 000/mm
 - Hémoglobine à 9.6 g/dl (VGM à 85 fl, CCMH à 34 g/dl)
- **PCR respiratoire :** positive

Prise en charge :

La patiente a été traitée selon le protocole COVID-19 pour les pneumonies, associée à une oxygénothérapie par lunettes d'oxygène. L'aggravation de son besoin en oxygène a nécessité son transfert en unité de soins intensifs le 10/08/2021.

En réanimation, elle a bénéficié d'une **oxygénothérapie** par masque à haute concentration (15L/min), **d'une antibiothérapie injectable** à base de Teicoplanine 400mg*2/j initialement sans amélioration et après le bilan infectieux a été mise sous Colimycine 3MU*3/j + association sulfaméthoxazole et triméthoprime (1cp*2/j) + Fluconazole 400mg /J avec une nette amélioration sur le plan infectieux , **d'une corticothérapie injectable** : méthylprednisolone 120mg pendant 10 jours puis dégression progressive jusqu'au 40mg par jour, **d'une héparinothérapie** : enoxaparine 0.6UI*2/J et **d'un traitement adjuvant** : aspirine et vitaminothérapie.

La TDM thoracique réalisée à l'admission a montré des lésions évolutives de COVID-19 couvrant plus de **60%** des poumons (foyers en verre dépoli à localisation périphérique et centrale). (Figure 9)

Pour préserver la santé maternelle, la patiente a accouché par césarienne le 25/8/2021 (après 15 jours d'hospitalisation en réanimation) d'un nouveau-né de sexe féminin présentant un syndrome de détresse respiratoire néonatale (DRNN) et une souffrance fœtale aigue (SFA).

Cependant, l'évolution a été marqué par l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA), associée à une désaturation persistance malgré l'oxygénothérapie à haut débit, a conduit à la mise sous ventilation non invasive, qui s'est révélée inefficace à long terme nécessitant une ventilation mécanique (intubation endotrachéale). En parallèle, le bilan infectieux et biochimique est resté perturbé voire en aggravation, et les gaz du sang ont montré une hypoxémie sévère avec un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 100.

Après extubation, bien que sa fonction respiratoire se voit améliorée, elle a nécessité une oxygénothérapie à haut débit. Les gaz du sang ont montré une insuffisance respiratoire persistante. La patiente a montré une réponse favorable aux antibiotiques et aux corticoïdes mais est restée dépendante d'oxygène.

La TDM thoracique post-extubation a révélé une évolution vers des lésions fibreuses : lésions en verres dépolis en plages bilatérales et diffuses intéressant les 2 hémichamps pulmonaires, s'y associant des lignes septales et non septales créant un aspect de « crazypaving », responsable de bronchiectasie + des signes d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

La patiente a été mise sous traitement anti fibrosant à J35 d'hospitalisation (comprimé de nintedanib 150mg 2 fois par jour). Aucun effet indésirable n'a été observé, et la fonction hépatique est restée normale.

Après 12 jours de traitement, une légère amélioration a été notée. Au bout de deux semaines, une amélioration significative a permis un sevrage progressif en oxygène, avec une saturation maintenue à 92%.

La patiente a pu quitter l'hôpital avec un apport en oxygène à 1L/min, une saturation à 98% sous oxygène et un bilan biologique négatif.

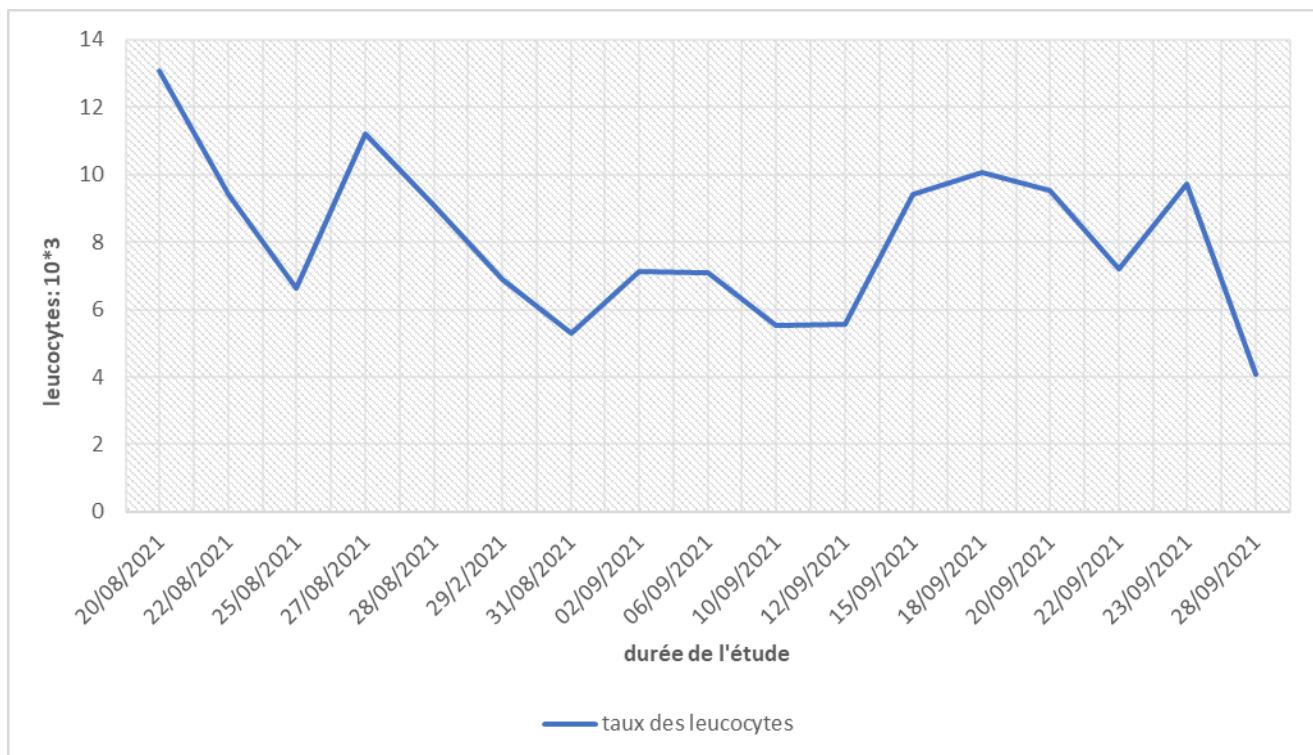


Figure 1 : cinétique du taux des leucocytes

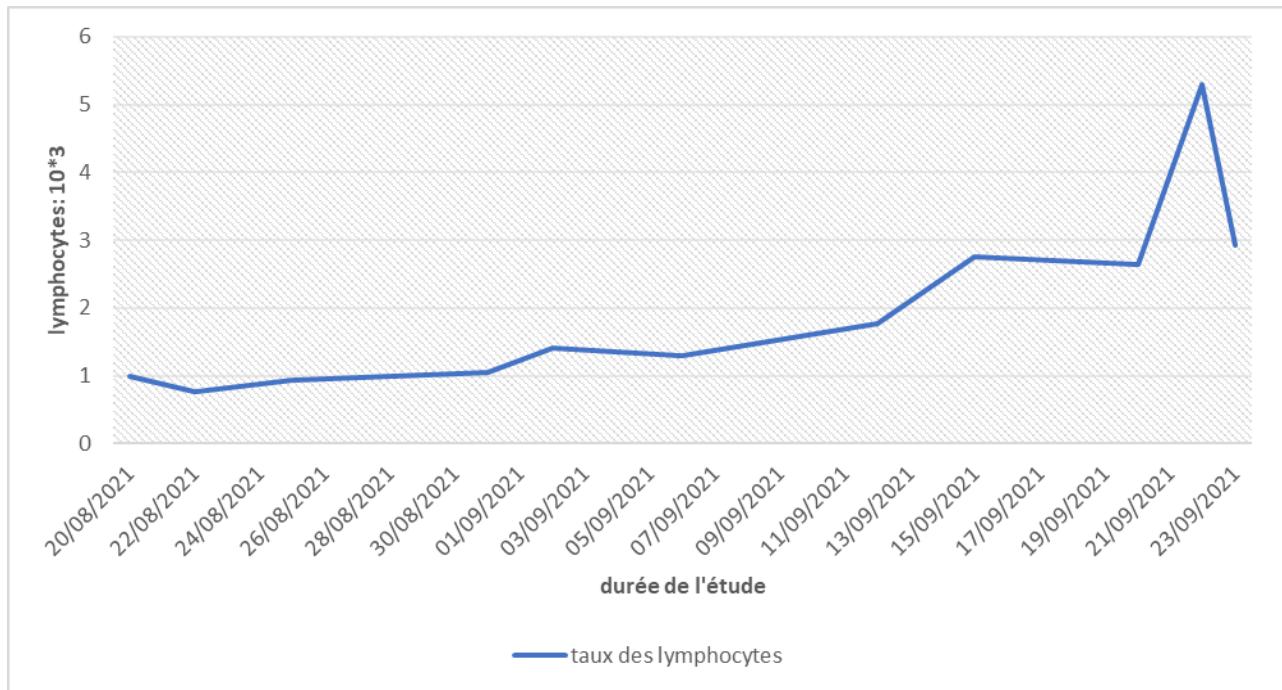


Figure 2 : cinétique du taux des lymphocytes

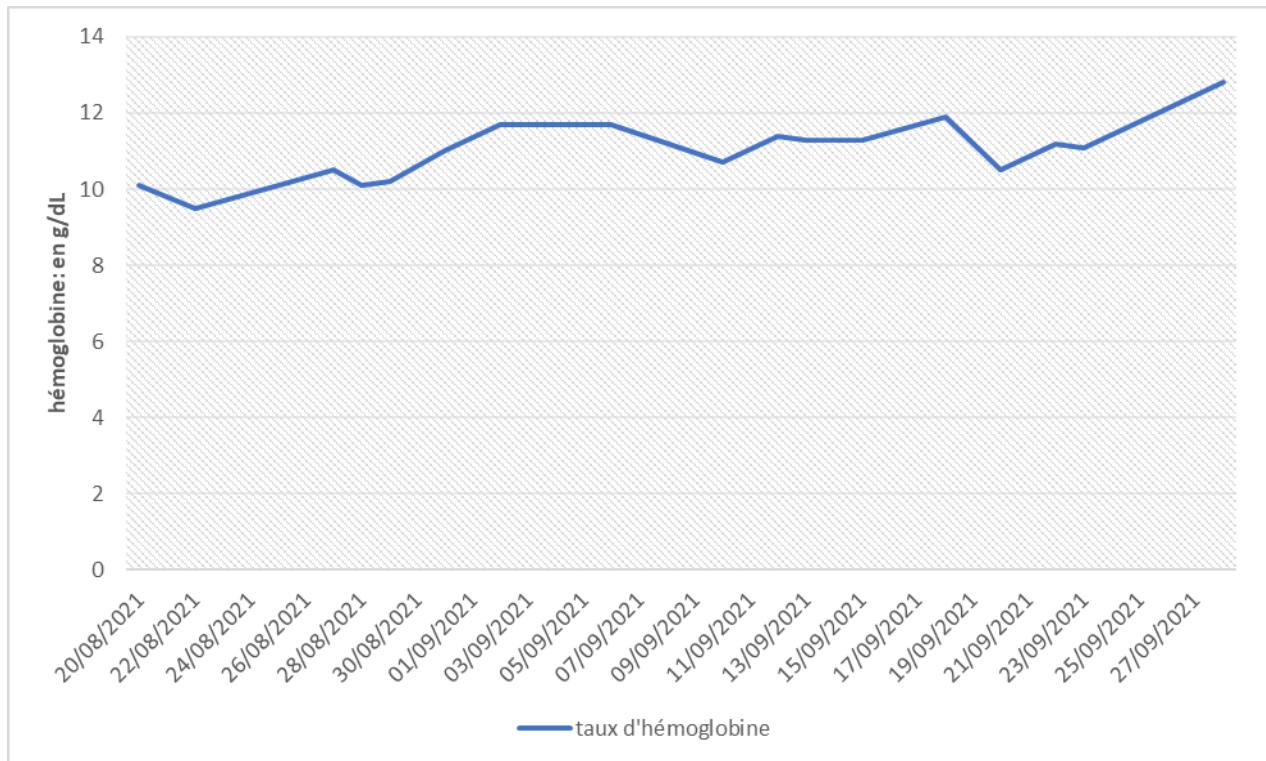


Figure 3 : cinétique du taux d'hémoglobine

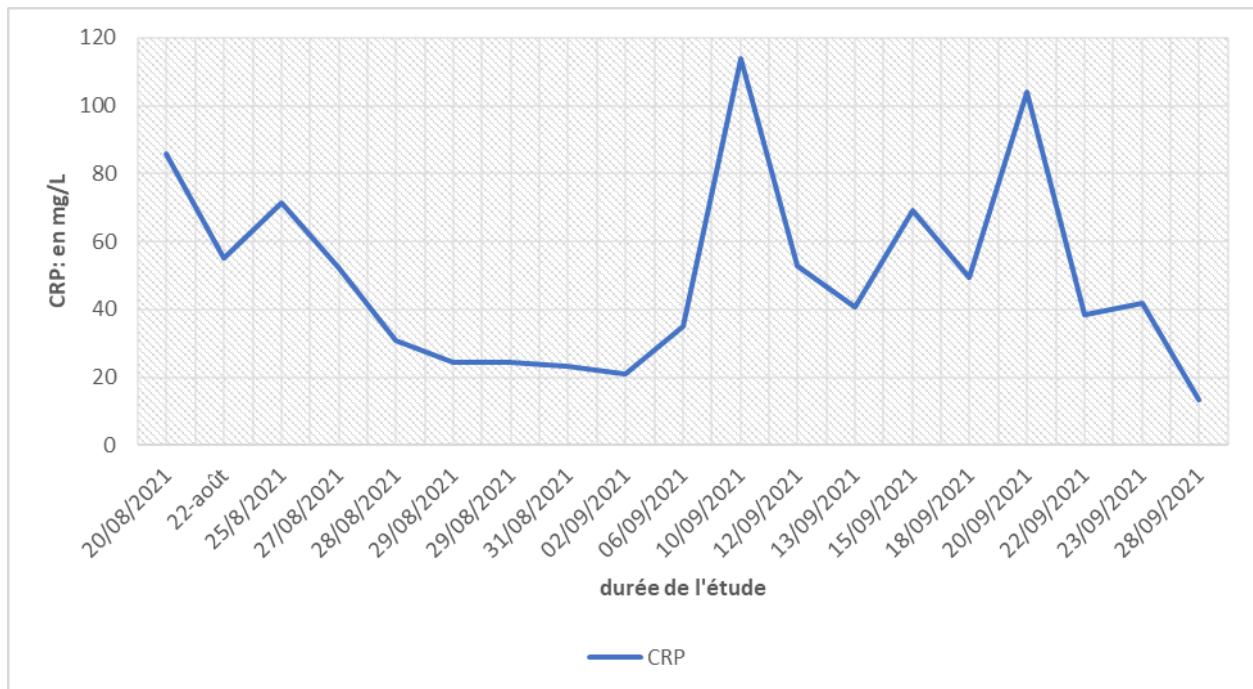


Figure 4 : La cinétique de la CRP

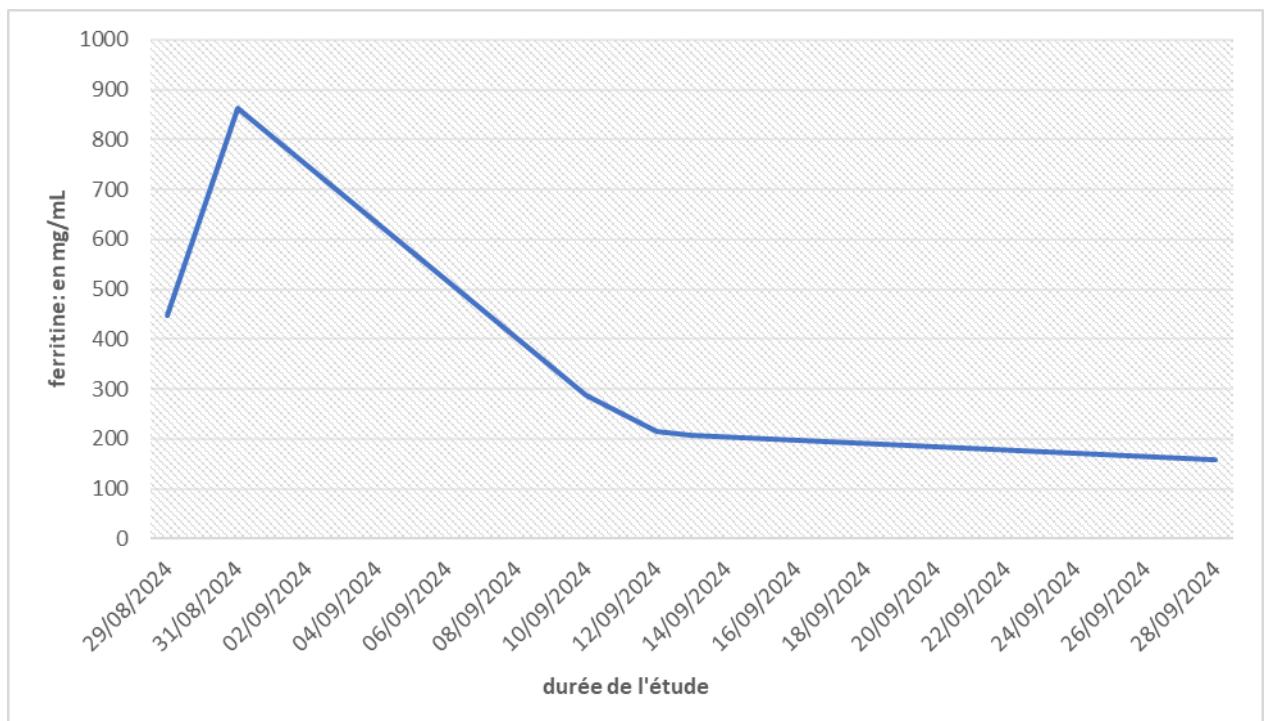


Figure 5 : cinétique du taux de la ferritine

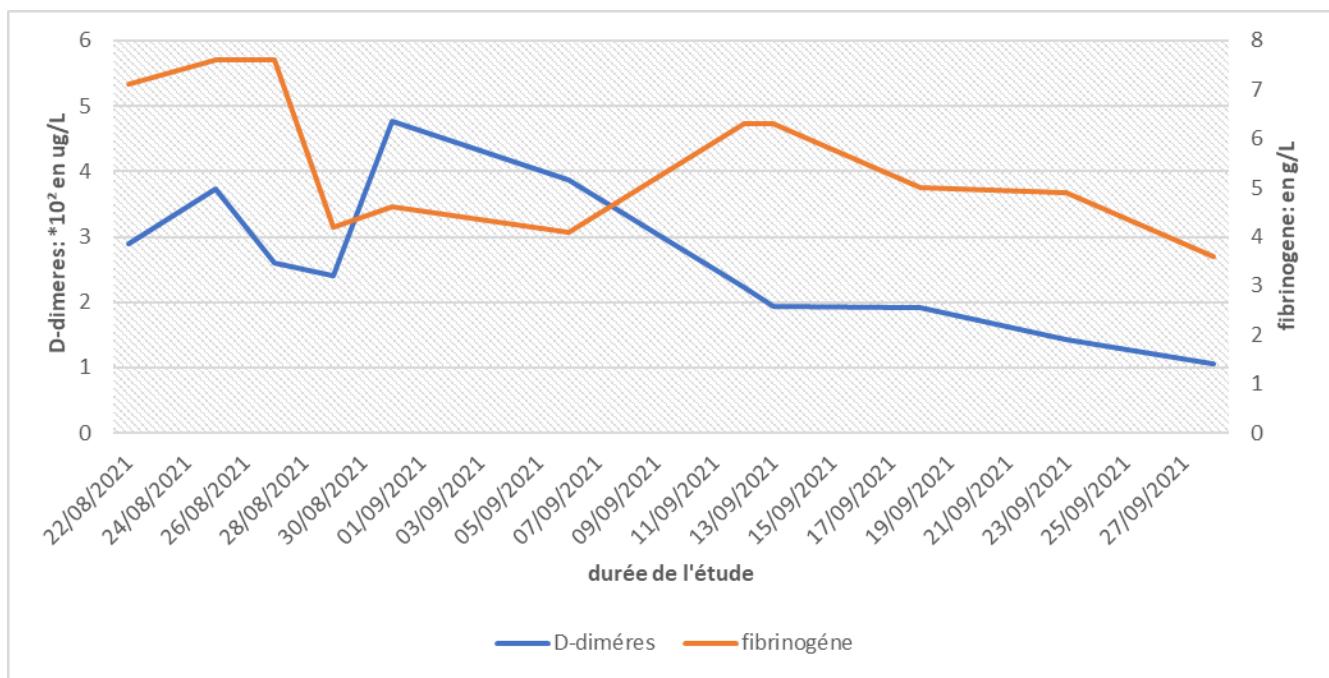


Figure 6 : cinétique du taux des D-dimères et du fibrinogène

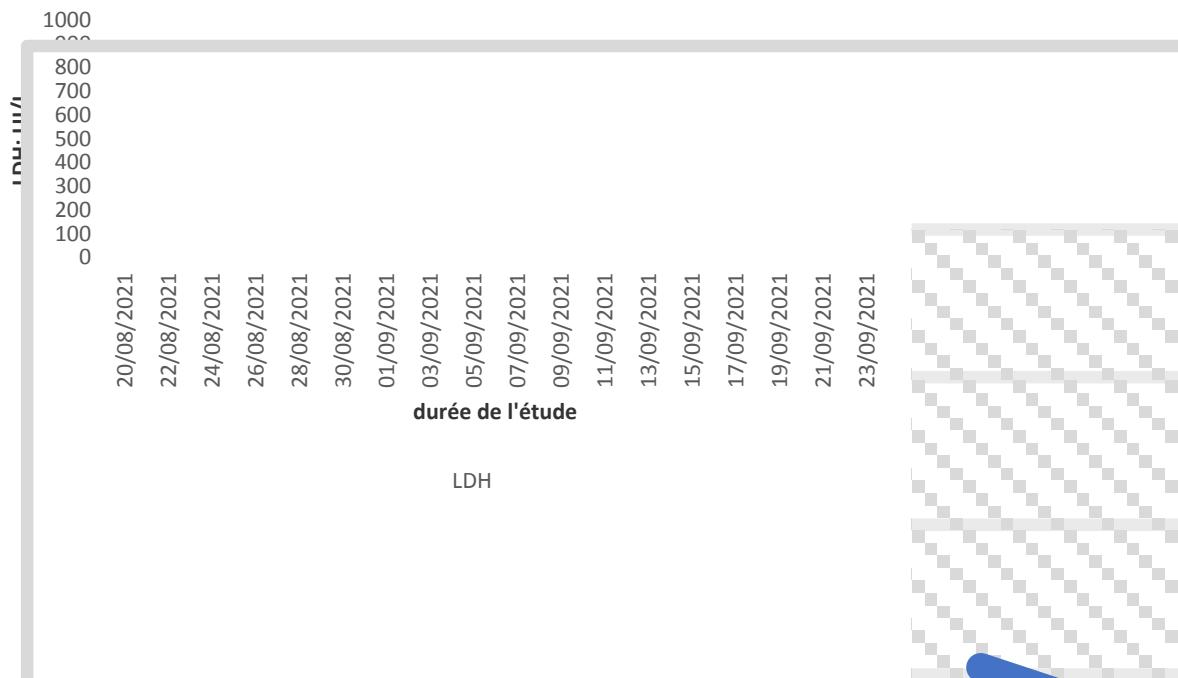


Figure 7 : cinétique du taux du LDH



Figure 8 : cinétique de la PaO2 avant et après Ofev

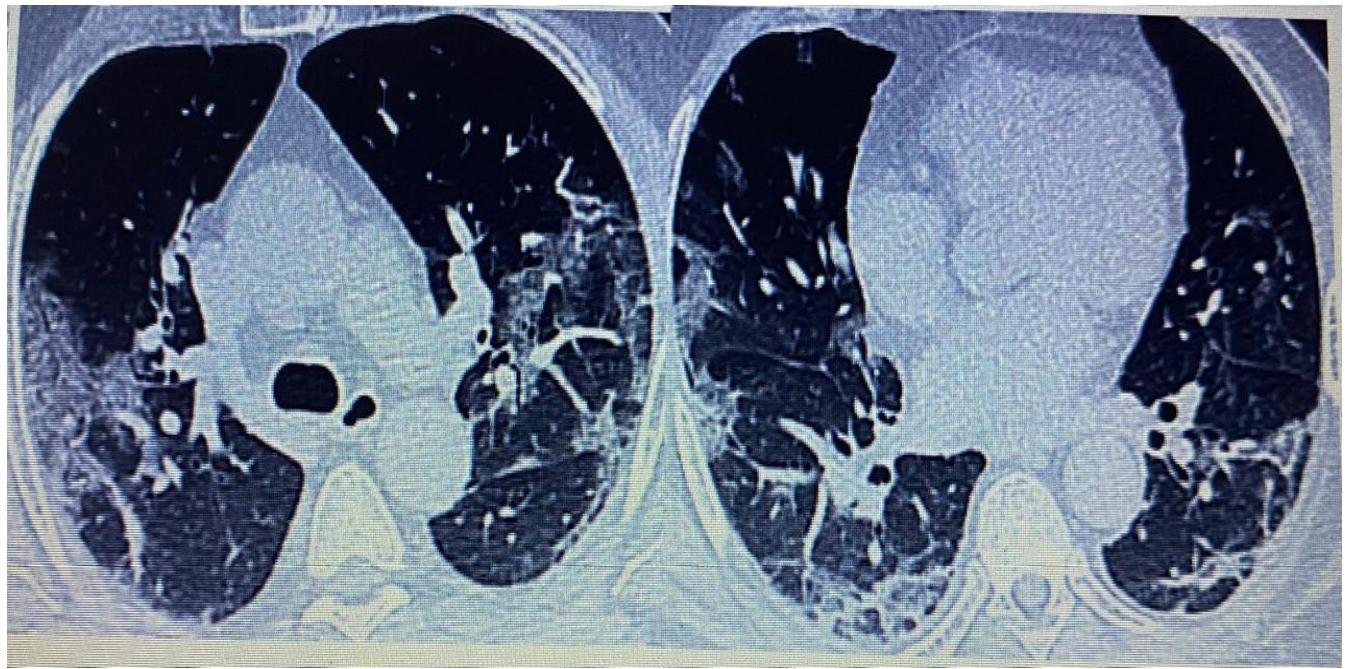


Figure 9 : TDM thoracique à l'admission qui montre des foyers en verres dépolis en plage de localisation périphérique et centrale, en faveur d'une infection COVID-19 avec un étendu lésionnel de plus de 60%.

Cas clinique 2 :

Une femme âgée de 60 ans, diabétique de type 2 sous insuline depuis 20 ans et sous Levothyrox 125ug suite à une thyroïdectomie, s'est présenté au service des urgences avec une symptomatologie évocatrice de la COVID-19. Les symptômes comprenaient de la **fièvre, une toux sèche, des myalgies et un essoufflement accru.**

Le diagnostic de pneumopathie à COVID-19 a été posé sur la base de la **clinique**, d'une **RT-PCR positive** et d'une **TDM thoracique** révélant des lésions pulmonaires induites par l'infection (atteinte supérieure à 60%). (Figure 18)

A son arrivé, il était **hypoxique** (saturation à l'air ambiant moins de 88%), une **polypnée** et un besoin constant en oxygène.

Le bilan initial montre : les marqueurs inflammatoires étaient élevés, accompagnés d'une **anémie inflammatoire**, d'une **hyperleucocytose à prédominance neutrophile**, d'un taux de **D-Dimères élevé**, et d'une hyperglycémie.

- **Bilan infectieux :**

- GB : 15 500/mm
- Neutrophiles : 11 253/mm
- Hémoglobine : 11.4g/dL
- Plaquettes : 441 000/mm
- Lymphocytes : 2456/mm
- CRP : 182.6ug/L

- **Bilan biochimique :**

- Glycémie à jeun à 3.51g/L (sans acétone avec un taux de bicarbonates normal)
- Ferritinémie à 108.5ug/L
- LDH à 431 UI/L
- D-dimères à 0.63ug/ML

La prise en charge :

La patiente a bénéficié d'une **oxygénothérapie** : lunette d'oxygène initialement puis par masque haute concentration (MHC) et vue l'aggravation continue de son état respiratoire on a passé à l'OHD (oxygénothérapie à haut débit) puis la VNI, **antibiothérapie** (initialement imipenème 1g*3/j + levofloxacine 500mg*/j + voriconazole 400mg*2/j, après prélèvement infectieux et vue son aggravation constante sur le plan respiratoire la patiente a été mise sous ceftazidime + colimycine + association sulfaméthoxazol et triméthoprime), **une corticothérapie injectable**, **une héparinothérapie**, **antiagrégant plaquettaire** et **vitaminothérapie** avec réadaptation de son schéma d'insulinothérapie en concertation avec les endocrinologues et continuation de son traitement de l'hypothyroïdie : Levothyrox 125ug/jour.

L'évolution a été marquée par l'aggravation de son état respiratoire avec un rapport PaO₂/FiO₂ inférieure à 100.

La TDM thoracique a montré une aggravation des lésions pulmonaires, avec une atteinte étendue à plus de 75% et une évolution vers une fibrose. (Figure 19)

Introduction du traitement anti-fibrosant :

Devant l'absence d'amélioration significative de la saturation et de la fonction respiratoire, le traitement par nintedanib a été initié à la dose journalière maximale tolérée de 150mg (deux gélules par jour) à J10 d'hospitalisation.

Ce traitement a été bien toléré, sans effets secondaires notable avec une nette amélioration de l'état respiratoire et de la saturation a été observée : réduction progressive du débit d'oxygène, correction du bilan biologique et transfert de la patiente hors du service de réanimation après stabilisation.

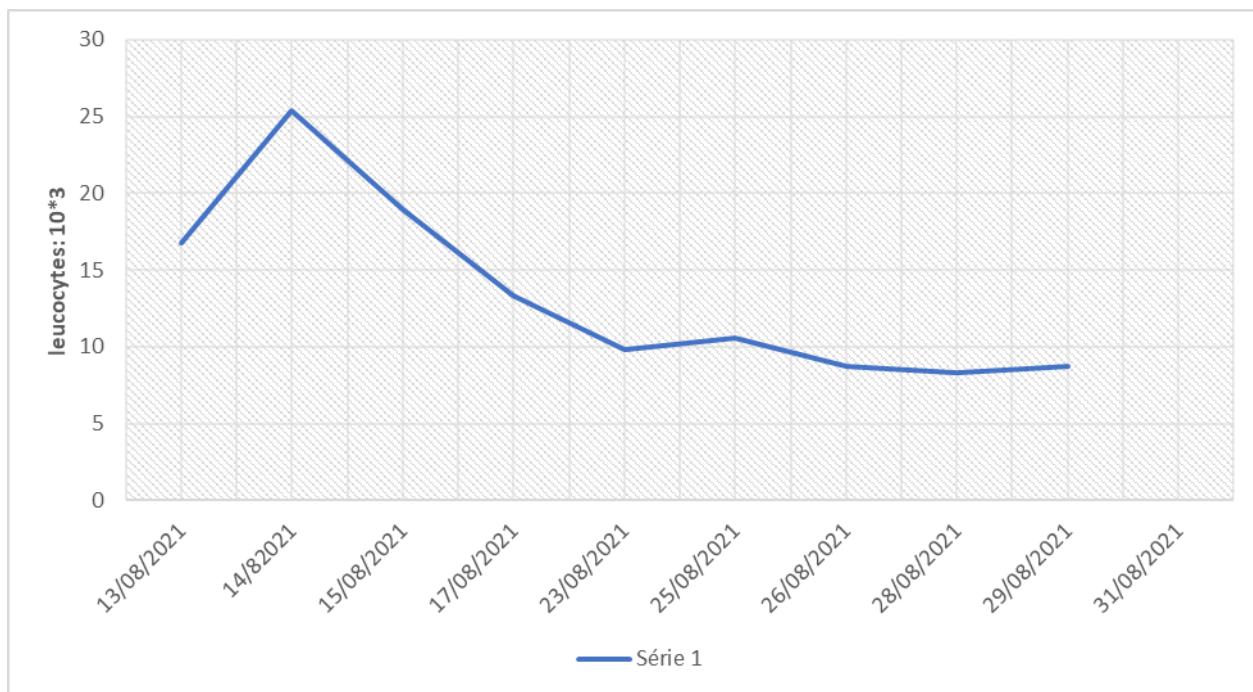


Figure 10 : cinétique du taux des leucocytes

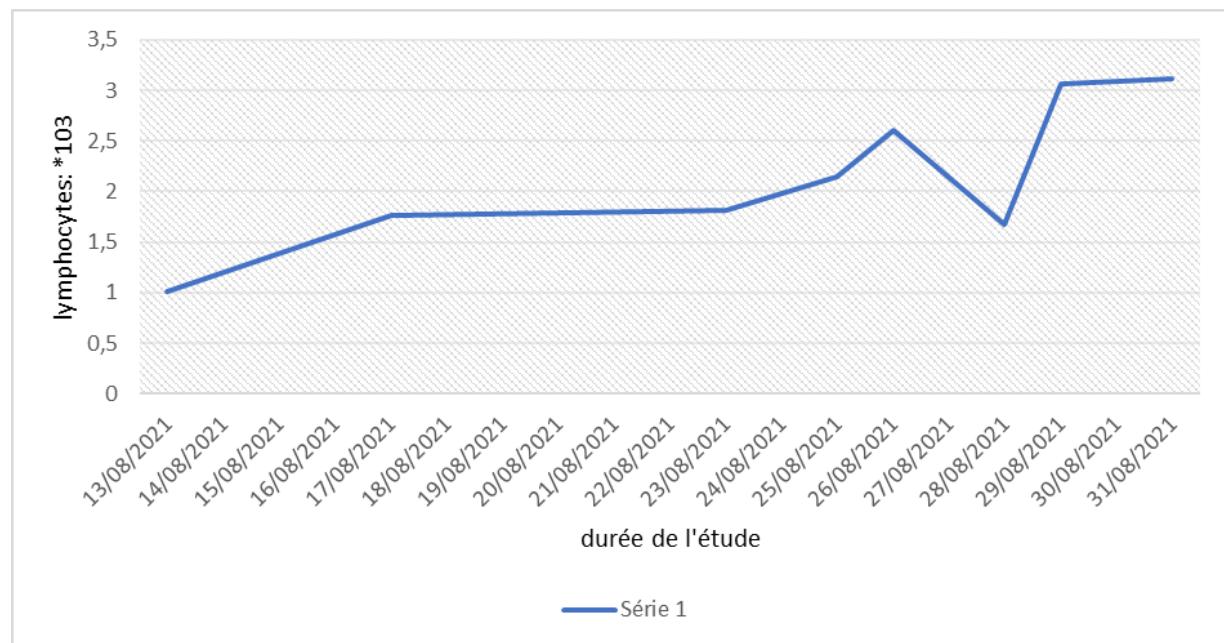


Figure 11 : cinétique du taux des lymphocytes

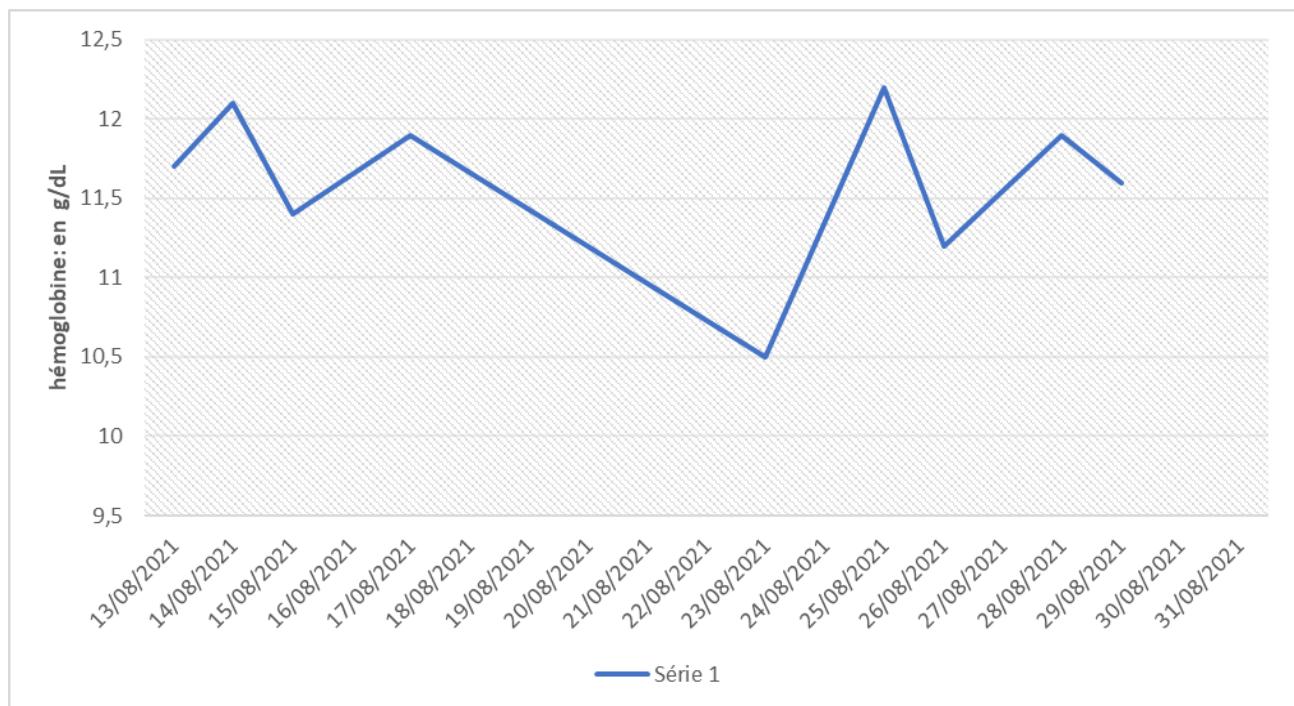


Figure 12 : cinétique du taux d'hémoglobine

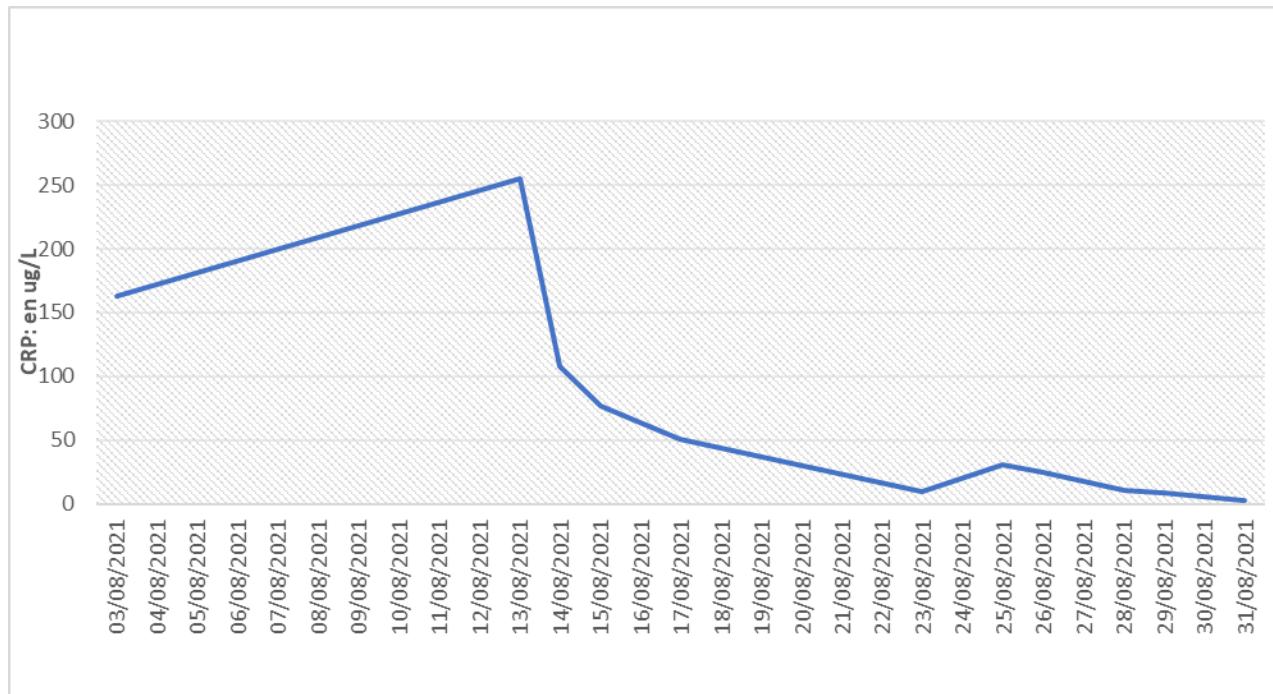


Figure 13: cinétique de la CRP durant l'hospitalisation

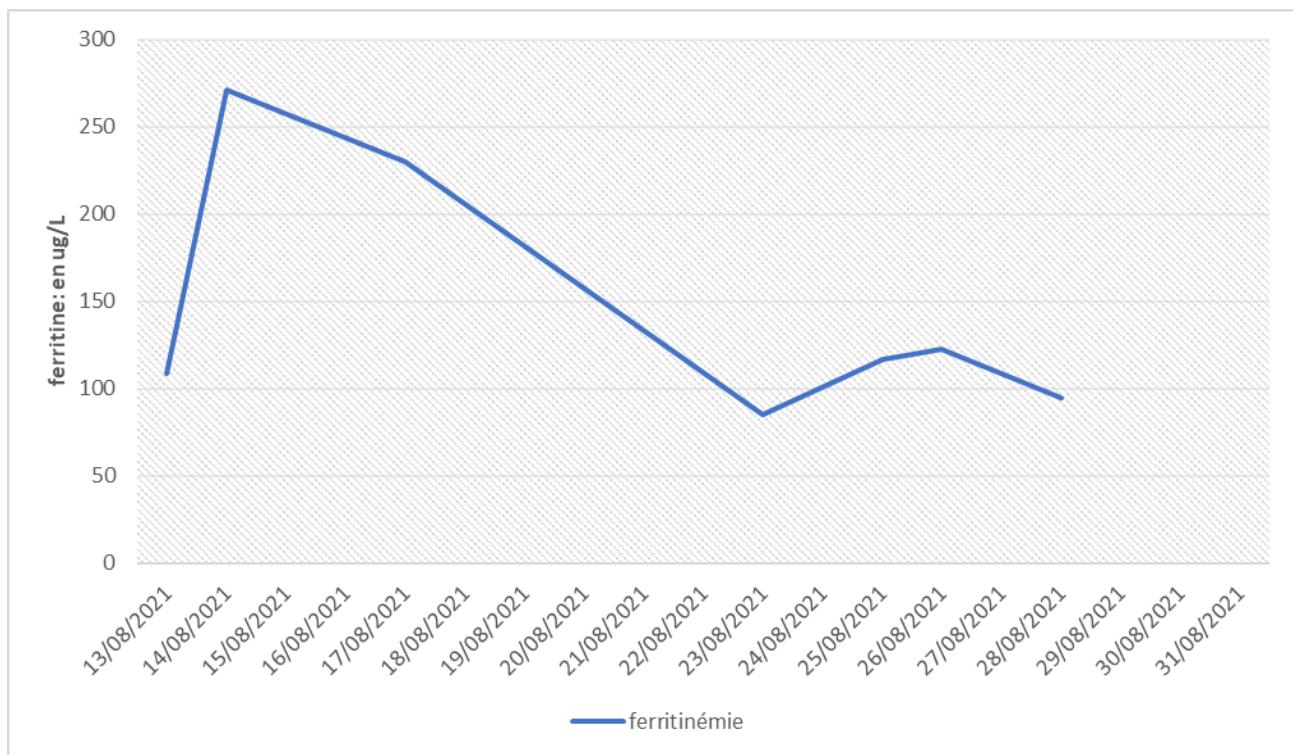


Figure 14 : cinétique du taux de ferritine

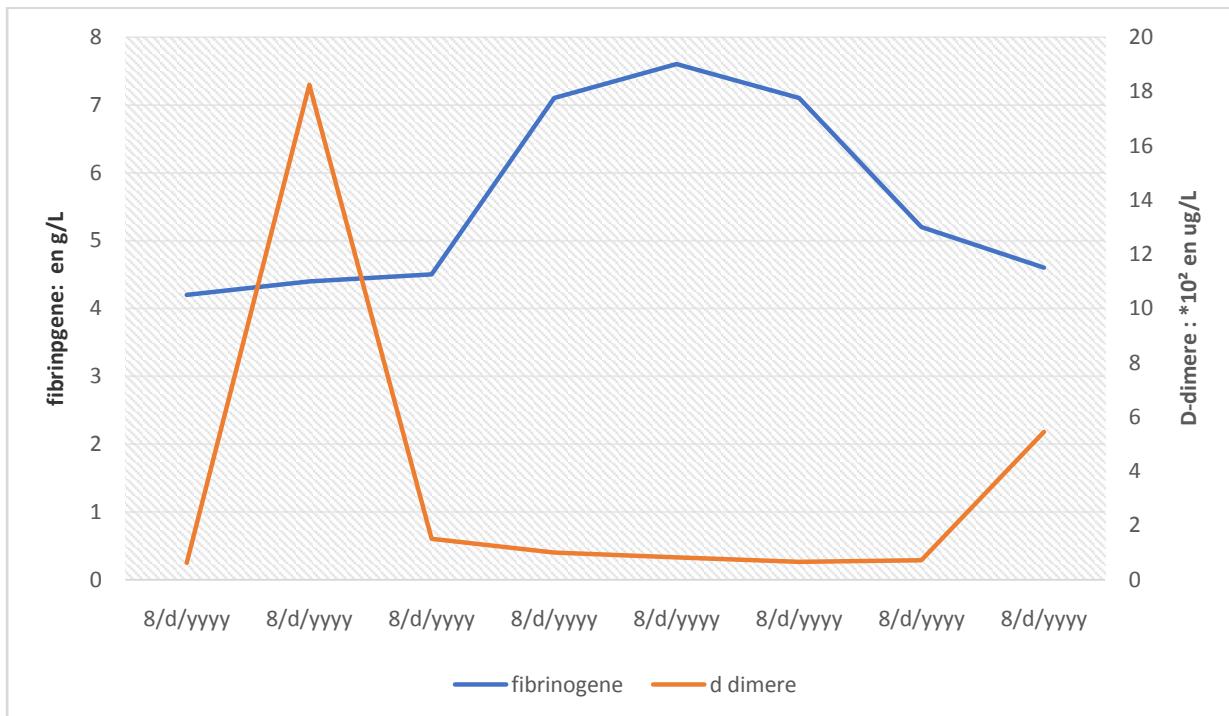


Figure 15 : cinétique du taux des D-dimères et du fibrinogène

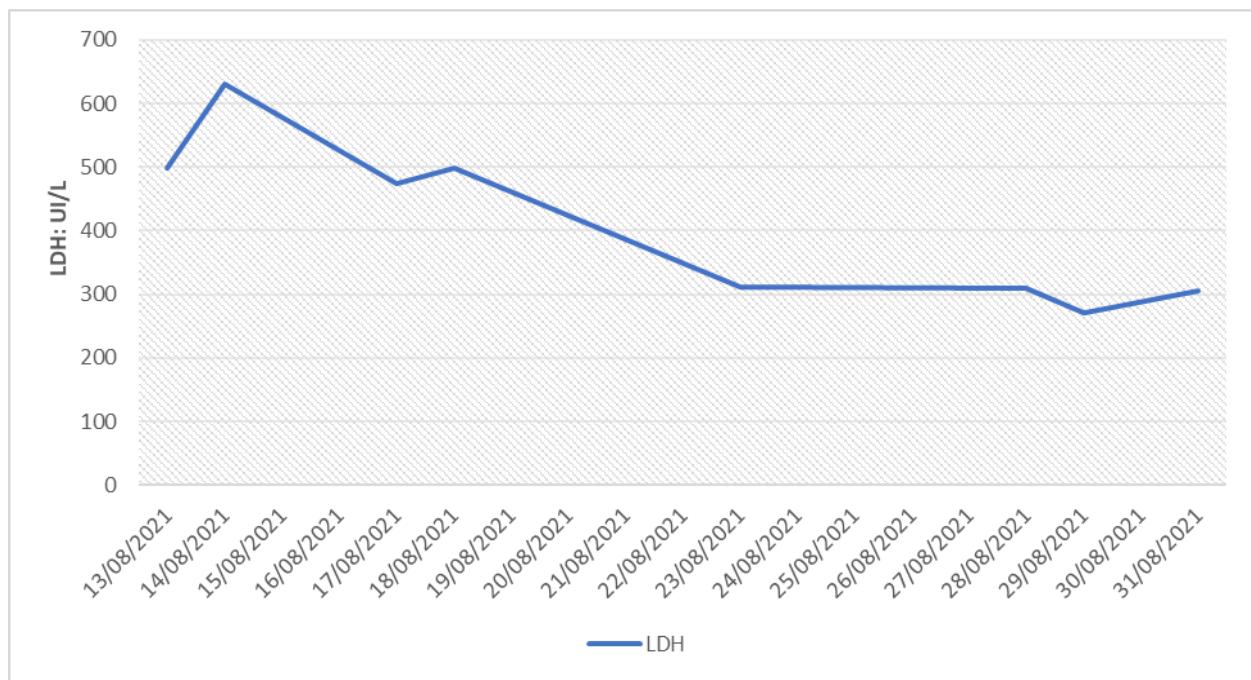


Figure 16 : cinétique du taux de LDH

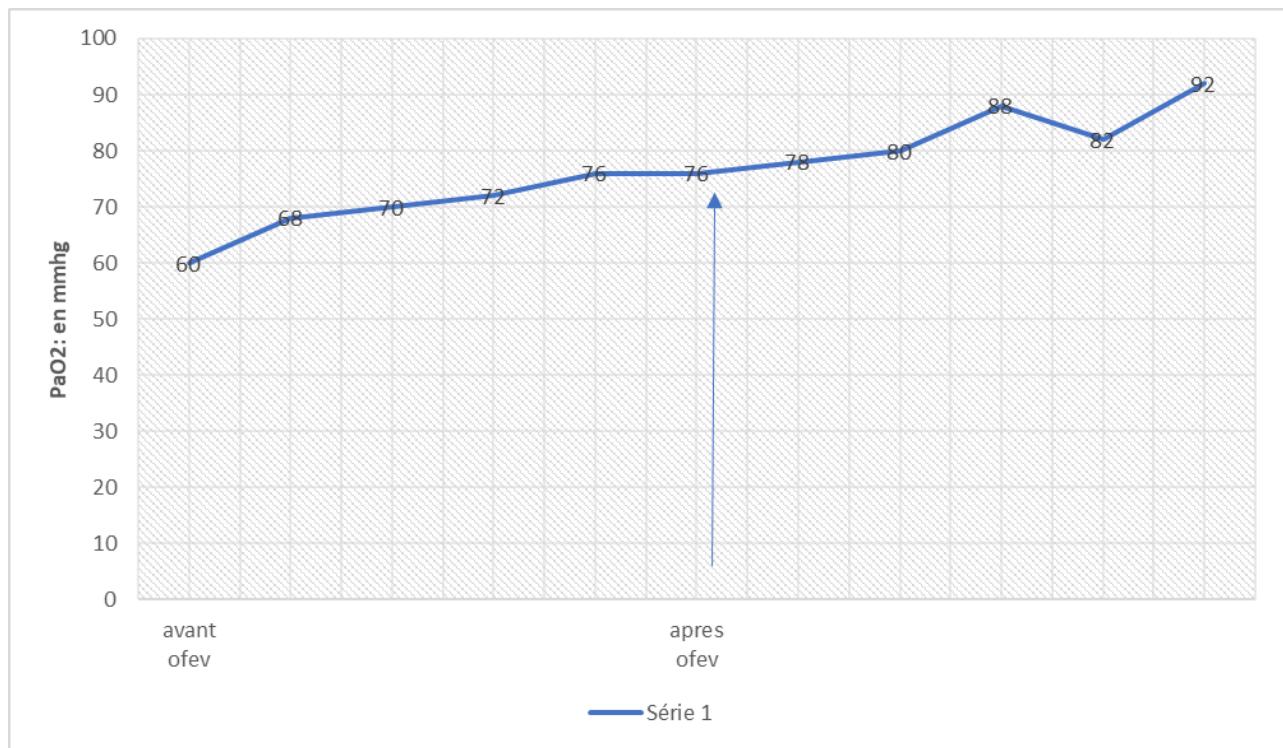


Figure 17 : cinétique de la PaO₂ avant et après ofev

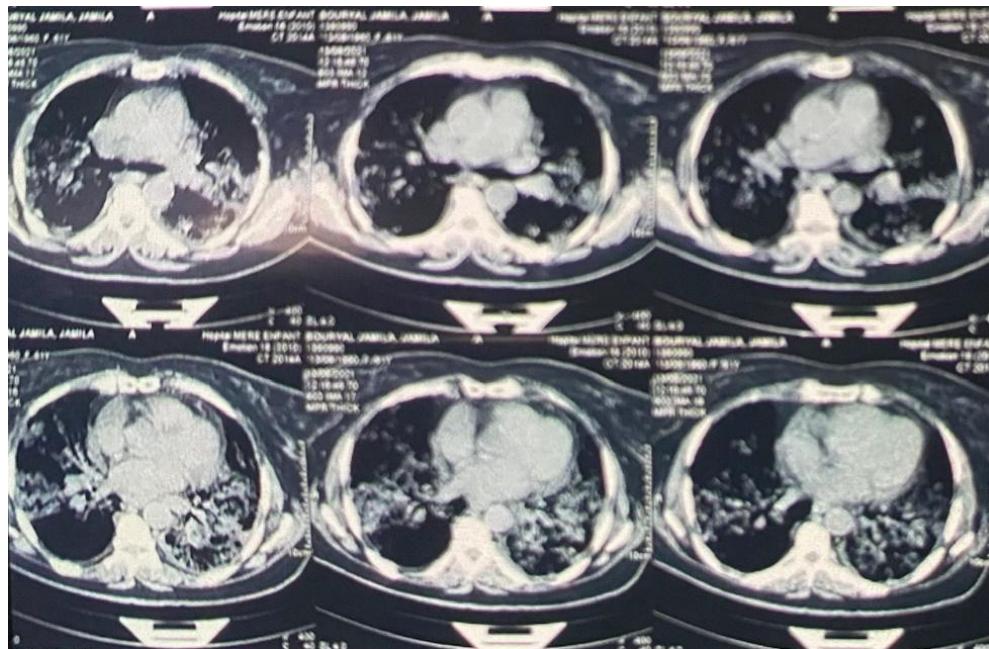


Figure 18 : TDM thoracique d'admission : multiples plages en verres dépolies diffuses, de topographie sous pleural prédominant en région apicale postéro basale, dont l'étendue lésionnelle estimée à 70%.

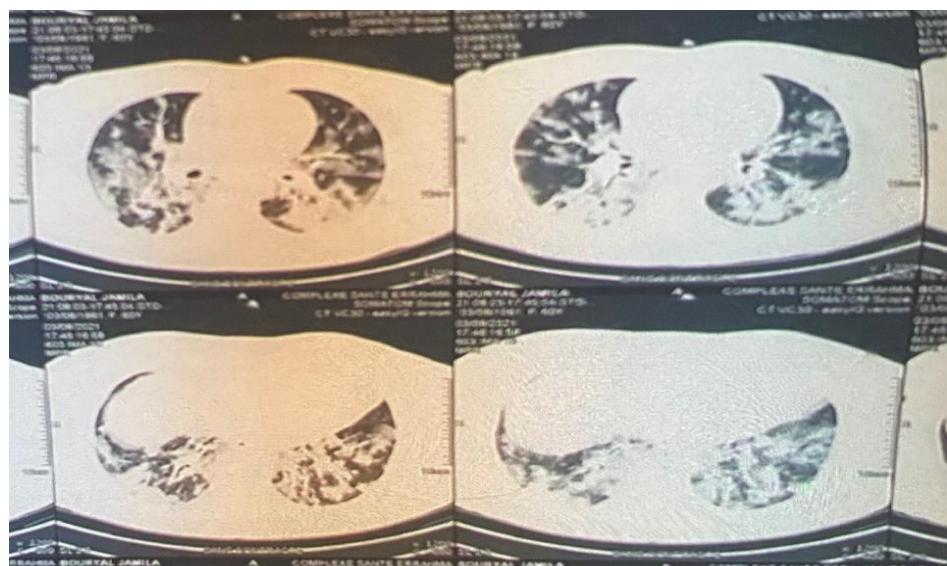


Figure 19 : TDM thoracique après aggravation de son état respiratoire : aggravation des lésions pulmonaires avec un étendu de plus de 75%. Apparition des signes de fibrose pulmonaire.

Tableau récapitulatif :

Tableau1 : Récapitulatif cas clinique 1

La clinique	Délai d'apparition des symptômes	Bilan biologique	Bilan radiologique	Complications	Type de ventilation utilisé	Evolution sous Ofev
-toux sèche -fièvre Anosmie	14 jours	-bilan initial perturbé (bilan infectieux + et une PCR+) -bilan durant l'hospitalisation suit la cinétique indiquée ci-dessus	TDM thoracique initiale était en faveur d'une atteinte covid-19 sévère La TDM de contrôle confirme l'évolution vers la fibrose	-complications respiratoire type désaturation et problème de sevrage d'O2 -complication infectieuse : de multiples infections respiratoires haute et infections urinaires -complications métaboliques : déséquilibre de l'ionogramme et de la gazométrie -complications cutanées type rash cutané suite à une réaction allergique contre le Bactrim	-OHD -VNI - intubation et ventilation mécanique -retour à la VNI -lunettes d'O2	Amélioration de la fonction respiratoire et possibilité de sevrage progressive de l'oxygène. -pas d'effet secondaire.

Tableau 2 : Récapitulatif cas clinique 2

La clinique	Délai d'apparition des symptômes	Bilan biologique	Bilan radiologique	Complications	Type de ventilations utilisé	Evolution sous Ofev
-fièvre -asthénie généralisée -toux sèche	20 jours	-au bilan initial était positif : bilan infectieux et PCR respiratoire -bilan durant son hospitalisation suit la cinétique indiquée ci-dessus.	-TDM thoracique initiale parle d'une atteinte covid-19 qui dépasse 60% -TDM de contrôle évoque une étendue lésionnelle qui arrive à 75% et évolution vers la fibrose.	- complications respiratoire : désaturation rapide même sous oxygène et altération de la fonction respiratoire (SDRA) -complication métabolique Complications infectieuses : infections respiratoires et urinaire à répétition.	-lunettes d'O2 -optiflow ou OHD - VNI	L'administration de ce traitement s'est faite après la VNI stricte. Une amélioration remarquable de la fonction respiratoire sans effets secondaires notés.



DISCUSSION



I. Histoire du nintedanib :

Le nintedanib a été développé par la société pharmaceutique **BoehringerIngelheim**.

Initialement, son développement visait les récepteurs de la tyrosine kinase pour le traitement de la **fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)** et du cancer. (4)

- **Octobre 2014** : première approbation mondiale aux Etats-Unis par le Food and Drugs Administration pour le traitement de la FPI.
- **Europe** : le nintedanib a reçu un avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence européenne des médicaments en 2015 pour :
 - Le traitement de la FPI : sur la base des résultats d'un essai de détermination de dose de phase II (TOMORROW) et de deux essais de phase III répétés (INPULSIS -1 et INPULSIS-2).
 - Le traitement de 2eme intention du cancer pulmonaire.

II. Propriétés physiochimiques du nintedanib :

Le **nintedanib** (commercialisé sous nom **OFEV**), anciennement connu sous le nom de **BIBF 1120**, possède une structure chimique spécifique illustrée ci-dessous (figure 20).

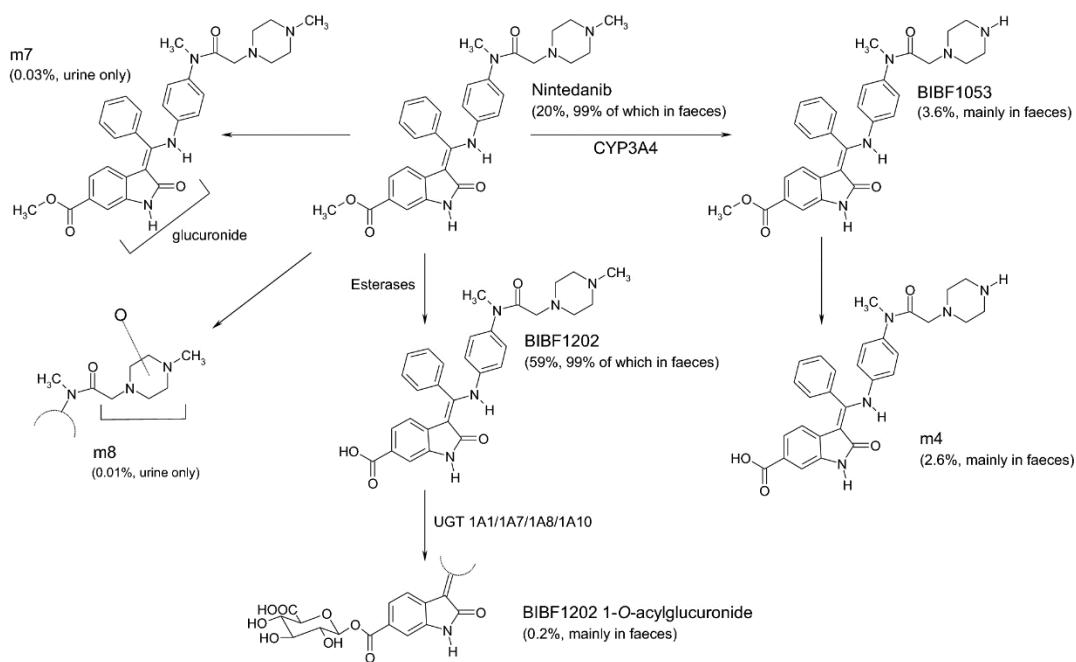


Figure 20 : structure chimique du nintedanib

- Les protéines kinases sont des enzymes qui modifient d'autres protéines par un processus appelé phosphorylation, où un groupe phosphate est ajouté à une protéine. Ce processus change souvent l'activité de la protéine cible : **des voies de signalisations intracellulaire**.
- Le Nintedanib agit en se liant de manière compétitive au site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) des récepteurs de la tyrosine kinase tels que les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR), du facteur de croissance dérivé de plaquettes (PDGFR), et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) : **inhibition des voies de signalisation intracellulaire. (5)**
- Des études de modélisation structurale avec la kinase recombinante **VEGFR 2 (VascularEndothelialGrowth Factor 2)** ont montré que le Nintedanib se lie au site de liaison à l'ATP, dans la fonte entre le NH₂ et les lobes terminaux COOH du domaine kinase.(5)

- Il est disponible sous forme de **capsules de gélatine molle**.
- **Solubilité** : dépendante du pH, avec une faible solubilité aqueuse à pH neutre et une solubilité accrue à pH acide.

III. Propriétés pharmacodynamiques :

- Le Nintedanib inhibe les cascades de signalisation FGFR (FibroblastGrowth Factor Receptor),PDGFR (platelet-derivedGrowth Factor Receptor) et VEGFR (VascularEndothelialGrowth Factor 2), limitant la prolifération et la migration des fibroblastes pulmonaires.
- Il inhibe les voies de signalisation intracellulaire des protéines kinases dans trois types de cellules contribuant à l'angiogenèse :
 - **Cellules endothéliales.**
 - **Péricytes (cellules multipotentes situées autour des capillaires sanguins)**
 - **Cellules musculaires lisses.**
 - Cela entraîne une inhibition de la prolifération cellulaire et de l'apoptose.
(5)

3.1. Effets antifibrotiques : observés dans des modèles animaux de fibrose pulmonaire, avec :

- Réduction significative du collagène pulmonaire total
- Diminution des lésions fibrosantes (analyses histologiques)

3.2. Effets anti-inflammatoires : réduction significative de :

- Lymphocytes et neutrophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire.
- Cytokines inflammatoires.

- Inflammation et granulomes dans les tissus pulmonaires. (6)

3.3. Effet anti angiogénique :

L'inhibition des récepteurs du VEGFR joue un rôle dans la régulation de la fibrose, en interférant avec la formation de nouveaux vaisseaux sanguins ce qui affecte la composante vasculaire du tissu fibrotique. (7)

IV. Propriétés Pharmacocinétique :

- Apres administration du **nintedanib radiomarqué(14C)** chez les rats, une distribution étendue a été observée dans la plupart des tissus, à l'exception du système nerveux central (SNC).
- Administration orale répétée (30mg/kg pendant 13 jours) :
 - Une légère accumulation dans certains tissus a été notée.
 - Aucune accumulation plasmatique significative n'a été observée.

V. Généralités sur la fibrose pulmonaire chronique :

1. Physiopathologie de la fibrose pulmonaire chronique :

La paroi alvéolaire est composée de trois couches principales : (Figure 21)

- 1) **Endothélium alvéolaire** avec sa membrane basale : couche de cellules endothéliales qui tapissent les capillaires entourant les alvéoles pulmonaires, joue un rôle important dans les échanges gazeux.
- 2) **Endothélium capillaire** et sa membrane basale : une fine couche de cellules endothéliales tapissant les capillaires sanguins, joue un rôle dans la physiologie pulmonaire.

3) **Interstitialum** contenant des fibroblastes, des fibrilles de collagène et des macrophages.

(8)

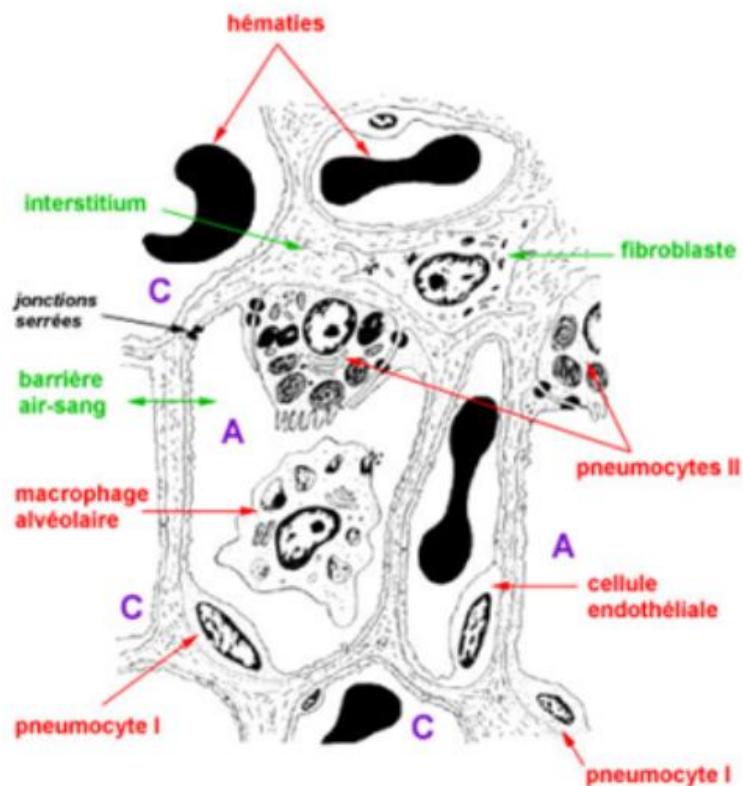


Figure 21 : composition de la paroi alvéolaire

La fibrose pulmonaire est un processus complexe conduisant à la cicatrisation anormale du tissu pulmonaire, elle est activée par des lésions des cellules épithéliales alvéolaires (alveolar epithelial cell AEC)(9), causées par des facteurs environnementaux (poussière de silice), des infections virales, des mutations génétiques... Ces lésions entraînent la mort cellulaire et la libération des signaux inflammatoires.

Les AEC sont de deux types ayant des rôles et des fonctions différentes.

- **AEC type 1 (AEC1) :** une couche squameuse, impliquée dans les échanges gazeux.

- **AEC type 2 (AEC2)** : productrices de surfactant et capables de se différencier en AEC1 pour réparer les lésions.

La réduction de la quantité de ces cellules ou la perte de leur fonction peuvent conduire à une mauvaise répartition du parenchyme pulmonaire et à une fibrose pulmonaire.

Diverses causes peuvent activer la cascade pro-fibrotique, et **COVID-19** peut être une. Les cibles de l'infection par le SARS-COV-2 sont les suivants :

- ✓ Les cellules AEC2
- ✓ Les macrophages alvéolaires
- ✓ Les cellules épithéliales basales des voies aériennes supérieures
- ✓ Les entérocytes

En cas de dysfonctionnement des AEC2 (comme dans la COVID-19) :

- Elles seront remplacées par les myofibroblastes : qui sont résistants à l'apoptose et qui s'organisent en foyers fibrotiques ; des zones de fibrose localisées.
- Synthèse accrue de collagène et apoptose des AEC2.

Les cytokines sont les effecteurs de l'augmentation du processus inflammatoire, principalement le Transforming Growth Factor beta (TGF-B), sécrété par les macrophages alvéolaires (cible de l'infection par le SARS-COV-2), exerce son activité pro-fibrotique par :

- Modulation du dépôt de matrice extracellulaire.
- L'activation des myofibroblastes et de la P120 caténine, conduisant à la fibrose pulmonaire.

Le déséquilibre du dépôt de la matrice extra cellulaire génère la fibrose. (9)

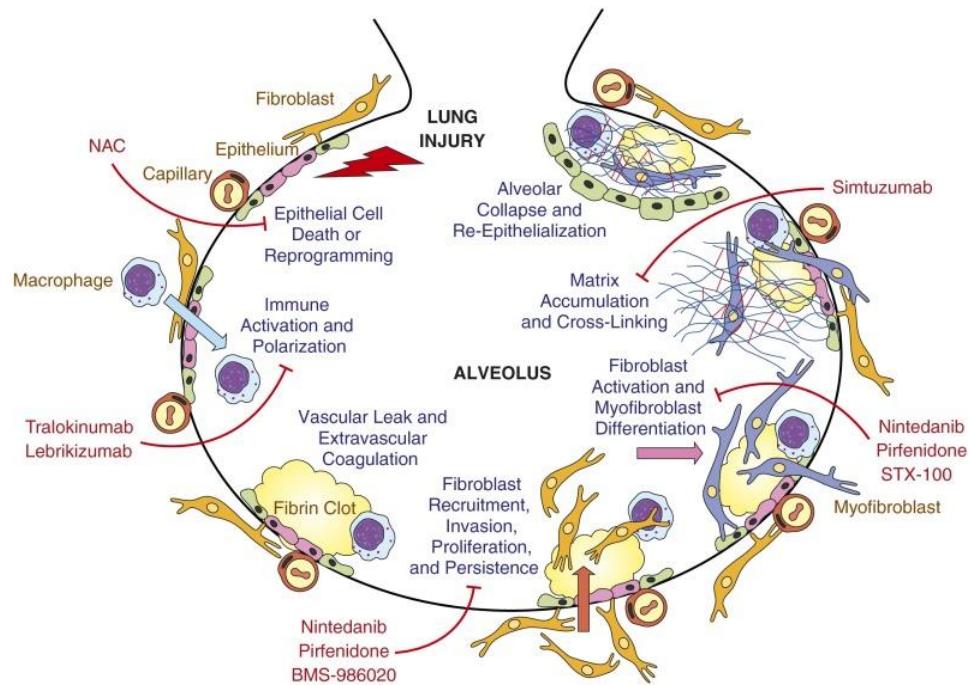


Figure 22 : schématisation du processus pro-fibrotique avec ses différentes étapes au cours de la FPI

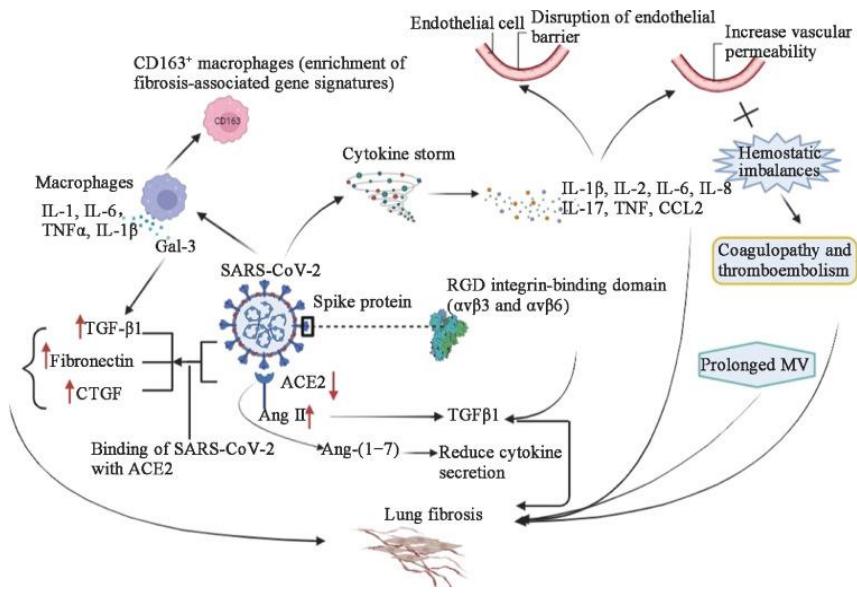


Figure 23 : mécanismes potentiels sous-jacents à la fibrose pulmonaire associés à la COVID-19

2. COVID-19 et FPI : quelle similitude ?

Plusieurs parallélismes entre la fibrose pulmonaire post-COVID-19 et la FPI ont été identifiés (10) :

- a) **Médiateurs communs** : les cytokines pro-fibriques impliqués dans la COVID-19 jouent également un rôle clé dans la FPI. (20)
- b) **Chevauchement génétique** : des gènes communs pourraient être impliqués dans les deux pathologies.

3. Mécanismes d'installation :

3.1 Âge avancé :

- Age médian pour la FPI : **65ans**
- Corrélation entre l'âge et la fibrose post-COVID19, observée dans le SRAS
- Dans une étude de suivi, l'âge avancé était corrélé au risque de développer une fibrose 6 mois après la sortie.
- La raison exacte de cette corrélation est inconnue ; cependant les personnes âgées sont plus sensibles à l'infection par le SARS-COV-2 et plus susceptibles de présenter des formes graves. (11)

3.2 Gravité de la maladie : (12)

Selon l'organisation mondiale de la santé OMS :

- **14%** des cas COVID-19 : symptômes graves.
- **6%** : formes critiques.
- Corrélation entre l'étendue des lésions et la réponse fibroblastiques.

- Une étude de Zhu et al., suggère une incidence significative de fibrose pulmonaire chez les cas graves et critiques de COVID-19. (26)

3.3 Durée de séjour en réanimation : (13)

- Ventilation mécanique prolongée : facteur de risque significatif
- Une étude de suivi montre que **85%** des patients ventilés pour un SDRA développent une fibrose pulmonaire.

4. Place du nintedanib :

La justification de l'utilisation d'un traitement anti-fibrosant est basée sur le spectre de la maladie fibrotique pulmonaire observée dans la COVID-19, allant de la fibrose associée à une pneumonie organisée à une lésion pulmonaire aigue sévère, dans laquelle il y a une évolution vers un changement fibrotique généralisé.

Dans les cas mortels de COVID-19, la fibrose pulmonaire est généralement présente à l'autopsie, avec des rapports anecdotiques de pneumonie fibrotique organisée.

Tableau 3 : compréhension des différents approches thérapeutiques de la fibrose pulmonaire chronique (7)

Therapeutic Agent	Mechanisms of Action	Specific Actions in Post-COVID-19 Fibrosis	Clinical Findings
Pirfenidone	1. Inhibition of TGF-β 2. Anti-inflammatory effects 3. Fibroblast modulation 4. Reduction of oxidative stress 5. Modulation of MMPs 6. Downregulation of pro-fibrotic mediators 7. Immunomodulatory effects	- Reduces TGF-β production - Mitigates fibrotic processes - Directly inhibits fibroblast proliferation - Acts as an antioxidant - Modulates MMPs - Reduces CTGF expression - Potential immunomodulatory effects	INBUILD study [69] suggests nintedanib inhibits fibrogenesis in lung diseases, including SARS-CoV-2 infection. Inhaled Pirfenidone under assessment
Nintedanib	1. Tyrosine kinase inhibition 2. Inhibition of multiple receptors 3. Reduction in fibroblast activity 4. Anti-angiogenic effects 5. Anti-inflammatory effects	- Interferes with tyrosine kinases - Targets PDGF, FGF, and VEGF receptors - Reduces fibroblast activation - Exhibits anti-angiogenic effects - Attenuates IL-1β concentration	Demonstrated inhibition of fibrosis pathways in INBUILD study [69], including those relevant to SARS-CoV-2 infection
Corticosteroids	Suppression of inflammatory response	- Suppresses fibroblast activation - Reduces collagen synthesis - Helps regulate immune response - Improves lung function in post-COVID-19 ILD	Improvements in lung function and symptoms observed in ILD patients post-COVID-19 with corticosteroid treatment
Anti-interleukins	- IL-6 inhibition (e.g., tocilizumab) - IL-1 inhibition (e.g., anakinra)	- Potential modulation of inflammatory and fibrotic responses in post-COVID-19 complications	Ongoing research to explore the impacts of IL-6 and IL-1 inhibition on post-COVID-19 fibrosis
Immunosuppressants	Tacrolimus, cyclosporine, and mycophenolate mofetil inhibit the proliferation of immune cells	- Modulation of immune response - Potential steroid-sparing option for treatment	Mycophenolate mofetil showed improvements in FVC and DLCO in post-COVID-19 ILD, emphasizing the need for further research
Additional therapies	- Buloxibutide (AT2R agonist) - Saracatinib (Src kinase inhibitor) - Sirolimus (immunosuppressant) - Resveratrol (anti-inflammatory)	- Stabilizing effect on FVC (buloxibutide) - Modulation of fibroblast activity (saracatinib) - Reduction in pulmonary fibrosis (sirolimus, resveratrol)	Ongoing studies indicate potential benefits of these therapies for post-COVID-19 fibrosis

Legend: TGF-β—transforming growth factor-beta; MMPs—matrix metalloproteinases; CTGF—connective tissue growth factor; SARS-CoV-2—severe acute respiratory syndrome-2; COVID-19—coronavirus-19 disease; PDGF—platelet-derived growth factor; FGF—fibroblast growth factor; VEGF—vascular endothelial growth factor; IL—interleukin; ILD—interstitial lung disease; FVC—forced vital capacity; DLCO—diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; AT2R—angiotensin II type-2 receptor.

Plusieurs expériences cliniques sur le traitement de la fibrose pulmonaire post-COVID - 19 ont initialement supposé un rôle possible de la thérapie antibiotique dans la prévention des lésions pulmonaires parce que ces traitements ont des effets rapides et bénéfiques dans d'autres formes de fibrose notamment la FPI.

- Le nintedanib agit en inhibant les récepteurs VEGFR, PDGFR, et FGFR, limitant :
 - La prolifération.
 - La migration des fibroblastes.
 - Le dépôt de matrice extra cellulaire.
- Il a démontré son efficacité dans la FPI, ralentissant le déclin de la capacité vitale forcée (CVF) (selon les résultats de l'essai de phase III répétés INPULSIS 1 et 2) et la progression de la maladie. (14)
- Les nausées, la diarrhée et le dysfonctionnement hépatique sont les effets indésirables les plus courants du Nintedanib. Cependant, seulement 30% des patients ont développer ces complications selon des études internationales. (15)
- En cas de FPI, la prise du Nintedanib est généralement continue en visant le ralentissement de la progression de la fibrose tant que le patient le tolère. En revanche, en cas de fibrose chronique post- COVID-19, les essais cliniques ont montré que le traitement doit être pris au moins d'une durée de 1 à 3 mois. (42)

5. Revue de littérature :

5.1 Etude IBUILD : (16) (17)

- Publié dans l'EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL.
- **Objectif :** Effet du Nintedanib sur les symptômes d'une pneumopathie fibrosante (étendue de 10%)

- **Moyen** : 663 patients ont été randomisé pour recevoir le Nintedanib 150mg ou un placebo.
- **Résultats** : évaluées par le questionnaire LPF, amélioration de la dyspnée, fatigue et toux sur 52 semaines en améliorant la CVF.

5.2 Essai NINTECOR :(18)

- Critères d'Inclusion : patients avec fibrose pulmonaire post-COVID supérieure à 10% sur HRCT, une DLCO (diffusion capacity of lungs for carbon monoxide) inférieure à 70% de valeur prédictive.
- **Objectifs** : évaluer les fonctions respiratoires, la tolérance à l'effort, modification de la fibrose à l'HRCT, la qualité de vie et la dyspnée 12 mois après l'introduction du Nintedanib et du placebo.
- **Les résultats** : ne sont pas encore publiées à ce jour.

5.3 Essai ENDCOV1 : (19)

- Mené depuis Novembre 2020.
- Patients avec altérations fibrotiques sur HRCT, diminution de la CVF (inférieure à 80%) et diminution de la DLCO (inférieure à 50%)
- **Objectif** : Evaluation sur 6 mois de façon prospective de l'état fonctionnel et radiologique.
- **Résultats** : ne sont pas encore publiés.

5.4 Etude comparative :(20)

- Umemura et al ont comparé le traitement de 30 patients à une cohorte historique de patient. (Figure 22)
- Sur une durée de 20 jours.

- **Résultats** : pas de différence significative dans la mortalité (28% contre 20%). Cependant, la durée de la ventilation mécanique était plus courte et l'altération du scanner thoracique était plus faible dans le groupe traité par le Nintedanib. (Tableau 4)

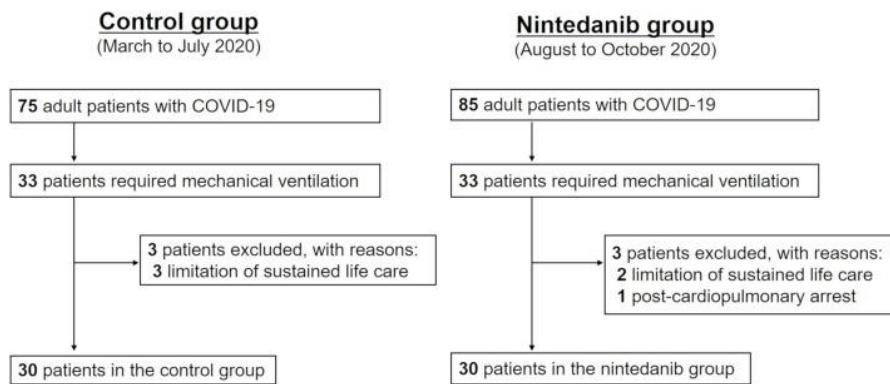


Figure 24 : diagramme de flux des patients. (20)

Tableau 4 : critères secondaires. (20)

	Control N=30	Nintedanib N=30	P Value
Ventilator-free days within 28 days	12 (0-17)	17 (0-21)	0.038
Percentage of high-attenuation areas on CT			
Induction of mechanical ventilation (%)	29.1 (20.3-33.1)	30.8 (20.9-46.7)	0.651
Liberation from mechanical ventilation (%)	38.7 (20.9-45.6)	25.7 (9.4-34.6)	0.027
Gastrointestinal adverse events			
Mild events	27 (90%)	25 (83.3%)	0.448
Moderate events	6 (20%)	9 (30%)	0.371
Severe events	3 (10%)	2 (6.7%)	0.640
Acute liver failure			
Mild	20 (66.7%)	24 (80%)	0.243
Moderate	6 (20%)	11 (36.7%)	0.158
Severe	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1.00

CT, computed tomography.

5.5 Etude intéressant deux anti-fibrosant :(20)

- Nintedanib et Pirfenidone.
- Sur une durée de 1 an.
- **Objectif** : apport de ces deux anti-fibrosanten termes d'amélioration des signes de fibroses pulmonaires.
- Basée sur la mesure des fonctions pulmonaires : la capacité vitale forcée, le volume expiratoire forcée en une seconde, la capacité pulmonaire totale (CPT), et la capacité de diffusion pour le monoxyde de Carbone.
- **Résultats** : les mesures de la fonction pulmonaire étaient similaires aux valeurs de référence.

5.6 ETUDE de Saiphoklang et al :(21)

- **Objectif** : Analyse de l'effet du Nintedanib ajouté aux traitements anti SARS-COV-2 conventionnels (antiviraux, stéroïdes, antibiotiques...).
- **Résultats** : amélioration du rapport PaO₂/FiO₂ chez les patients traités.

Tableau 5 : différentes recherches intéressent le Nintedanib impliqué dans le traitement de la fibrose pulmonaire chronique induite par COVIF-19

	But	Moyen	Résultat
Etude IBUILD	Effet du Nintedanib sur les symptômes d'une pneumopathie fibrosante	663 patients randomisés contre placebo	Amélioration des paramètres étudiés sur 52 semaines
Etude NINTECOR	Évaluer les fonctions respiratoires, la tolérance à l'effort, modification de la fibrose à l'HRCT, la qualité de vie et la dyspnée 12 mois après l'introduction du Nintedanib et du placebo	_____	Non disponible
Etude ENDCOV	Evaluation sur 6 mois de façon prospective de l'état fonctionnel et radiologique.	_____	Non disponible
Etude comparative	_____	30 patients contre une cohorte historique	Durée de ventilation courte et faible lésion à la TDM chez le groupe Nintedanib
Etude intéressant 2 anti-fibrosant	Etude du rôle du Nintedanib et Pirfénidone	Mesure de la CVF, CPT, DLCO	Les mesures de la fonction pulmonaire étaient similaires aux valeurs de références.
Etude saiphoklang et al	Analyse de l'effet du Nintedanib ajouté aux traitements anti-SARS-COV 2.	_____	Amélioration du rapport Pao2/FiO2 chez les patients traités.



Discussion des résultats

I. Antécédents des patientes :

Les comorbidités sont des facteurs de risques potentiel d'augmentation de la sévérité de la COVID-19.

Dans la plupart des études internationales, le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), et les maladies cardiovasculaires constituent les comorbidités les plus fréquentes.

Dans notre étude :

- Une patiente était diabétique de type 1.
- L'autre patiente, bien qu'enceinte, ne présentait aucun antécédent médical notable.

De plus, dans une étude réalisée par Hua et al., en Chine portant sur 469 patients, le diabète représentait **5.9%** des antécédents observés, confirmant son rôle en tant que comorbidité fréquente dans les formes graves. (22)

II. Délai de la symptomatologie :

Dans notre étude :

- Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la consultation était de **14 jours** pour la première patiente et de **20 jours** pour la deuxième.

Ces délais sont supérieurs à ceux rapportés dans les études internationales :

- Selon une étude réalisée à Wuhan par Li et al., le délai moyen de consultation était de **12.5 jours**. (23)
- Dans les résultats de Yang et al., la moyenne du délai entre l'apparition des symptômes et l'admission était de **8 jours**. (24)

Le retard observé dans nos cas pourrait expliquer la gravité des tableaux cliniques rencontrés, en raison d'une prise en charge tardive.

III. Profil clinique :

La présentation clinique du COVID-19 varie considérablement, allant de formes asymptomatiques à des formes sévères nécessitant une prise en charge en réanimation.

Selon L'Organisation mondiale de la santé (OMS), la gravité de la COVID-19 est classée en trois niveaux :

1. COVID-19 avec état critique :

Caractérisée par :

- Syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA), un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 100
- Etat septique.
- Choc septique ou autres complications nécessitant une assistance respiratoire ou hémodynamique, comme la ventilation mécanique (invasive ou non invasive) ou l'administration de vasopresseurs.

2. Forme sévère de la COVID-19 :

Caractérisé par l'un des critères suivants :

- Saturation en oxygène < 90% en air ambiant,
- Fréquence respiratoire > 30 respirations/min pour les adultes,
- Signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles accessoires, incapacité à former une phrase complète).

3. Forme non sévère de la COVID-19 :

Absence de signe correspondant à une forme sévère ou critique de la maladie.

Dans notre étude, les deux patientes se situent dans la catégorie des formes sévères à critiques, nécessitant une oxygénothérapie invasive et des soins en réanimation.

La diminution de la teneur en oxygène du sang, ou hypoxémie, est une complication fréquente de la COVID-19 sévère. Elle peut résulter de : (Figure 23)

- Une diminution de l'oxygène disponible (altitude, asphyxie, insuffisance respiratoire).
- Un shunt veino-artériel.
- Une baisse de l'hémoglobine fonctionnelle.

Ces mécanismes contribuent à la gravité des formes critiques de la COVID-19, comme observé dans nos cas.

Term	$pO_2(a)$		$sO_2(a)$ approximate %
	kPa	mmHg	
Normoxemia	10.6	80	~96
	13.3	100	~98
Hypoxemia (mild)	9.3	70	~94
Hypoxemia (moderate)	8.0	60	~91
Hypoxemia (severe)	6.0	45	~80
Hyperoxemia	16.0	120	~98
Hyperoxemia (marked)	20.0	150	~99–100

TABLE I: Overview of $pO_2(a)$ and corresponding $sO_2(a)$ values that characterize normal blood oxygen (normoxemia), hypoxemia and hyperoxemia [11]. a: arterial

Figure 25 : Les valeurs du PaO2 et SaO2 qui caractérisent normoxémie, hypoxémie et hyperoxémie (25)

Dans notre étude, les deux patientes étaient **polyéniques** contrairement aux résultats de l'étude de Zhu et al., où seul **29% des cas étudiés** présentaient une polypnée. (26)

Ce constat reflète la gravité des cas étudiés.

La saturation en oxygène chez les deux patientes était inférieure **90% sous oxygène**, ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Cummings et al., menée à New York. Cette étude estime la saturation moyenne à **89%** chez les patients infectés en état critique. (27)

Critères de transfert en réanimation :

L'état respiratoire n'est pas le seul paramètre reflétant la gravité de la maladie. Selon les recommandations nationales de prise en charge des malades COVID-19, Le transfert en réanimation est indiqué en présence d'au moins un des critères suivants :

- ✓ Troubles neurologiques.
- ✓ Fréquence cardiaque : **> 120 bat/min.**
- ✓ TA systolique < **90 mmHg.**
- ✓ Polypnée : **FR > ou égale à 30 cycles/mn.**
- ✓ Saturation en oxygène < **92% sous 4l/min d'O2.**

Dans notre étude :

- A l'admission, les deux patientes avaient un **état de conscience normal**, avec un score de Glasgow de **15/15**.

L'état de conscience des deux patientes était normal à l'admission avec un score de Glasgow 15/15, mais au cours de l'hospitalisation elles ont présenté des troubles de conscience notamment après intubation ce qui concorde avec bcp des études internationales.

En dehors des signes de gravité, nos patientes présentaient plusieurs symptômes communs aux formes modérées et bénignes de la COVID-19.

i. Symptômes respiratoires :(28)

L'infection par le SARS-COV-2 se manifeste principalement par une atteinte respiratoire. Les signes cliniques les plus fréquents, rapportés dans la littérature, sont :

- ✓ Fièvre supérieure à 37.5 °C : **88.7 à 94% des cas.**
- ✓ Toux : **67.8 à 81.1% des cas.**
- ✓ Expectorations : **23 à 41.3.8% des cas.**
- ✓ Dyspnée : **18.7 à 39.8% des cas.**

ii. Autres symptômes fréquents

- ✓ Myalgie : 14.9 à 32.3%

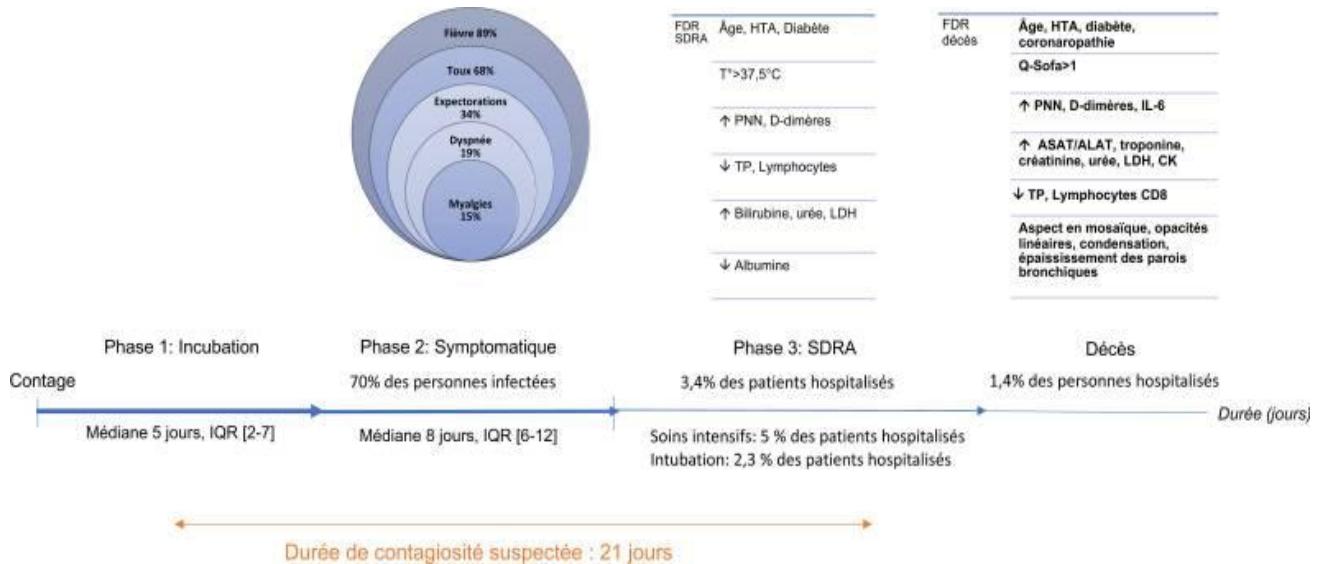


Figure 26 : Présentation clinique et facteurs de sévérité de l'infection à SARS-CoV-2

Dans notre étude :

- Les 2 patientes présentaient un **syndrome grippal** associant **toux sèche, fièvre, et myalgie**. Nos résultats concordent avec ceux de l'étude de Zhu et al qui rapporte une fièvre dans **97%** des cas. (29)

iii. Les symptômes digestifs :

Dans l'étude de Zhu al., (30)5% des cas présentaient une diarrhée et 4% avaient des nausées et vomissements. Ces résultats ne concordent pas avec notre étude, ou aucune des patientes n'a rapporté une symptomatologie digestive.

iv. Anosmie :

Une de nos patientes a présenté une **anosmie dès l'admission**, ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Tong et al., où l'anosmie était présente dans **50%** des cas et survenait à un stade précoce de la maladie. (31)

Dans des études chinoises, seules **la fièvre et la dyspnée** étaient associées à la survenue du syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). Par ailleurs, seule **la polypnée** était corrélée à une mortalité accrue.

Nos résultats confirment ces observations :

- Les deux patientes ont présenté un **SDRA** au cours de l'hospitalisation.
- La gravité de leur tableau clinique est renforcée par la présence de polypnée, d'hypoxémie sévère et d'un besoin en oxygène élevé.

IV. Profil paraclinique :

1. Biologique :

✓ Taux des leucocytes :

Dans les formes sévères de la COVID-19 des perturbations immunologiques importantes sont observées, dominées par un largage massif de cytokines inflammatoires et de chimiokines. Ces anomalies sont associées à une lymphopénie T CD3, T CD4 et T CD8, souvent corrélée au syndrome respiratoire aigu sévère (SDRA). Elles peuvent se normaliser en cas d'évolution favorable.

Ces anomalies, Combinés à d'autres paramètres biologiques (leucopénie, élévation de la CRP et des D-dimères, hyperferritinémie), représentent des critères de gravité justifiant une admission en soins intensifs. Elles sont également utiles pour le suivi des patients atteints de COVID19.

Selon l'étude de Wu et al., la lymphopénie est un facteur clé dans le développement du SDRA et de la progression vers le décès. (32)

Dans notre étude :

- Les deux patientes avaient une **hyperleucocytose dès l'admission**, ce qui ne concorde pas avec l'étude de Wu et al., où la surinfection n'était présente que chez **23.3%** des cas, ni avec celle de ketfi et al., (33)qui rapporte un taux de **12%**.

Ce résultat confirme la sévérité des cas étudiés

- Une lymphopénie a été observée durant l'hospitalisation, concorde avec :

L'étude de Wu et al. (**63%** des cas).

L'étude de Ketfi et al. (**53.3%** des cas).

✓ **Taux d'hémoglobine :**

Dans notre étude, une anémie a été notée chez les deux patientes. Ce constat est corroboré par :

- L'étude de Zhu et al., où **15%** des patients présentaient une anémie.
- L'étude de Bergamashi et al., (34) qui rapporte un taux plus élevé, à **61%** des patients atteints.

✓ **Taux de plaquettes :**

Le taux de plaquette chez nos patientes variait entre normal et thrombocytose. Ce résultat diffère de l'étude de Chen et al., qui a identifié :

- Une thrombopénie dans **12%** des cas.
- Une thrombocytose dans **4%** des cas.

✓ **CRP :**

Dans notre étude, les deux patientes présentaient une **CRP élevée** ce qui contraste avec l'étude de ketfi et al., où seulement **53.5%** des cas présentaient une élévation de la CRP.

- Cette élévation peut être attribuée au développement d'une tempête cytokinique, comme l'a démontré l'étude de Liu et al., qui explore la relation entre la CRP et la COVID-19. Elle a montré que les patients avec une CRP élevée étaient plus susceptibles de développer des formes graves. (35)

✓ **Le taux des D-Dimères :**

Dans notre étude, **les D-Dimères** étaient élevés dès l'admission et durant l'hospitalisation chez les deux patientes. Nos résultats concordent avec la majorité des études internationales.

- Une étude menée au CHU Mohamed VI de Marrakech en 2020 a montré que les mécanismes pathologiques impliqués dans le SDRA associé à la COVID-19 incluent des microthrombi fibrineux plurifocaux et une congestion vasculaire, observés sur des biopsies pulmonaires de patients en ventilation mécanique. (36)

✓ **Le taux du LDH :**

Le taux du LDH sérique est un marqueur de gravité dans les lésions pulmonaires aigues et un indicateur de destruction du tissu pulmonaire, corrélé au risque de mortalité. (37)

- Nos résultats montrent un taux très élevé de LDH, confirmant la gravité des cas étudiés.

✓ **Fonction rénale :**

Dans notre étude, la **fonction rénale était préservée** chez les deux patientes. Ce résultat diffère de l'étude de Zhu et al., qui associe l'insuffisance rénale aigue à la mortalité intra hospitalière très élevée chez les patients atteints de COVID-19.

2. TDM Thoracique :

La tomodensitométrie (TDM) thoracique est un outil clé pour le diagnostic, l'évaluation de la gravité et le suivi des patients atteints de la COVID-19, en particulier ceux dans un état critique.

Selon l'étude de ketfi et al., les anomalies les plus fréquemment retrouvées à la TDM incluent :

- **Les opacités en verres dépolis** : non systématisées, multifocales, bilatérales et asymétriques (**91.8%**).
- Les lésions sous pleurales étaient (**9.6%**).
- Atteinte bilatérale dans (**82.4%**).

Dans notre étude :

- Les deux patientes présentaient une **atteinte lésionnelle supérieure à 60% dès l'admission**, confirmant la gravité des cas.
- Dans les formes sévères à critiques, les opacités en verre dépoli évoluent rapidement vers un **crazypaving**, comme observé dans nos cas.

Fibrose pulmonaire :

Dans notre étude, les deux patientes ont également présenté des signes caractéristiques de fibrose pulmonaire, incluant :

- ✓ Opacités réticulaires
- ✓ Lignes septales et non septales

- ✓ Bronchiectasie de traction

Tableau 6 : lésions caractéristiques sur la TDM de la phase aigue et chronique de la maladie COVID-19

Acute phase	Post-acute and chronic phase
Ground-glass opacities	Architectural distortion
Reticular opacities	Parenchymal band
Consolidations	Traction bronchiectasis
Crazy-paving pattern	Reticular opacities or septal bulging and thickening
Organising pneumonia pattern	Ground-glass opacities
Diffuse alveolar damage pattern	Mosaic attenuation
Nodular opacities	Traction bronchiectasis
Halo sign, Reverse halo sign	Honeycombing
Pneumothorax/pneumomediastinum, pneumatocele	Reduction in lung volume
Lymph node enlargement	Pleural adhesions
Cavitation	
Pleural effusion	

Ces observations rendent notre étude intéressante, car elles soulignent l'évolutions vers une fibrose pulmonaire post-COVID-19, compliquant la prise en charge. De nombreuses études internationales rapportent une corrélation étroite entre l'extension des lésions scanographiques et la sévérité clinique. (38)

V. Profil thérapeutique :

1. Traitement médical :

La prise en charge médicamenteuse était basée sur le protocole national.



PROTOCOLE NATIONAL THERAPEUTIQUE Covid-19

Version 02 Mars 2023

		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'O2 ET EN DEHORS DE TOUTE COMPLICATION																																							
TRAITEMENT INITIAL	Traitement spécifiques des personnes vulnérables	Nirmatrevir/Ritonavir 300/100 mg x 2/jour OU Molnupiravir 800mg x 2	Respect des indications et des interactions médicamenteuses																																				
	Traitement symptomatique (prescription du médecin traitant selon les signes cliniques)																																						
	Traitement adjuvant	VITAMINE C 1000 mg x 2 VITAMINE D 100.000 UI	1cp matin + 1cp midi En une dose de charge																																				
	Si alitement, IMC > 30 kg/m2, Cancer actif ou antécédents de MTEV*	ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	HBPM** (I.e Enoxaparine ou équivalent 100 UI/kg/j en sous cutané)																																				
SUIVI MEDICAL et Education thérapeutique du Malade																																							
EN MILIEU HOSPITALIER : SPO2 < 92 % ; TROUBLES DE LA CONSCIENCE ; DÉCOMPENSATION D'UNE MALADIE CHRONIQUE ; DÉTRESSE VITALE																																							
TRAITEMENT DE LA PHASE INFLAMMATOIRE		OXYGÈNE (L/min) si SpO2 < 92%	0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10.....> 10.....	Lunettes d'O2	Masque à haute concentration	O2 à haut débit - VN - Ventilation mécanique																																	
		CORTICOÏDES (Si besoin en O2 et/ou CRP ≥ 70 mg/L + surveillance glycémie)	Durée de traitement 5 à 10 jours	Dexaméthasone 6mg/jour ou Méthylpréndisolone 20 mg x2/jour ou Prednisone 40 mg/jour ou Hydrocortisone 150 mg/jour																																			
		ANTIBIOTIQUES (Surinfection bactérienne)	<ul style="list-style-type: none"> Persistante de la fièvre, crâchats purulents, PN et Procalcitonine élevés ou absence d'amélioration clinique Amoxicilline - Acide Clavulanique ou Fluororoquinolone anti-pneumococcique (Lévofoxacin) Systématique en hospitalisation (HBPM** ou HNF si ClCr < 15 ml/min) relais par AOD à la sortie à discuter au cas par cas																																				
		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	TOCILIZUMAB (perfusion intraveineuse lente / 400 mg (adulte) / 1 seule fois)																																				
		ANTICOAGULANTS (Dose curative)	OU ANAKINRA (100 mg en sous cutané / 1 fois par jour pendant 07 jours)																																				
	ANTI INTERLEUKINES En l'absence de réponse aux corticoïdes et si signes d'orage cytokinique	Le traitement se fait au cas par cas selon le terrain et le degré de gravité clinique																																					

* Maladie thrombo-embolique veineuse ** Héparine bas poids moléculaire

Figure 27 : Protocole national thérapeutique covid19

✓ –corticothérapie :

L'OMS recommande fortement d'administrer des corticostéroïdes (tels que la dexaméthasone, l'hydrocortisone ou la prednisone) par voie orale ou intraveineuse pour le traitement des patients atteints de formes graves ou critiques de la COVID-19.

- ✓ Les corticostéroïdes permettent de réduire la réaction inflammatoire incontrôlable.
- ✓ Selon les recommandations, ils réduisent la mortalité de **8.7%** pour les formes graves et de **6.7%** pour les formes critiques, avec un degré de certitude modéré.

Dans notre étude, les deux patientes ont bénéficié du traitement par corticostéroïdes selon le schéma indiqué ci-dessus (partie résultats).

✓ **Antibiothérapie :**

Pour les cas présumés ou confirmés de COVID-19 sévère, des antimicrobiens empiriques sont utilisés pour traiter d'éventuels agents pathogènes secondaires, en se basant sur :

- ✓ Le jugement clinique.
- ✓ Les facteurs spécifiques au patient.
- ✓ L'épidémiologie locale.

Il est recommandé d'initier ce traitement dans l'heure suivant l'évaluation initiale, idéalement après obtention d'hémocultures. Le traitement antimicrobien doit être réévalué quotidiennement pour une éventuelle désescalade thérapeutique.

Dans notre étude, les deux patients ont bénéficié d'un traitement antimicrobien adapté selon les résultats des bilans dont la cinétique est indiquée ci-dessus (partie résultats).

✓ **Thromboprophylaxie :**

La coagulopathie est une complication fréquente chez les patients atteints de formes sévère de COVID-19. Une thromboprophylaxie pharmacologique, telle que l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), est systématiquement instaurée, sauf contre-indications, pour prévenir les complications thromboemboliques.

Dans notre étude, les deux patientes ont bénéficié d'une thromboprophylaxie adaptée dont le schéma est indiqué ci-dessus (partie résultats).

✓ **Traitements anti fibrosant : nintedanib**

1. **Nos cas étudiés :**

Le recours au nintedanib a été décidé après échec des méthodes d'oxygénothérapie invasives et non invasives, pour améliorer la fonction respiratoire des patientes.

- Le traitement a été administré à raison de **2 gélules par jour (300mg/jour)**.
- Nos deux patientes ont reçu ce traitement les dernières semaines d'hospitalisation après l'évolution de leurs tableaux cliniques vers une fibrose pulmonaire.
- **La tolérance au nintedanib** a été excellente :
 - ✓ Pas de réactions allergiques.
 - ✓ Pas de troubles gastro-intestinaux.
 - ✓ Fonction hépatique normale (ASAT et ALAT) avant et pendant la durée du traitement.

i. **Première patiente :**

- Après extubation, les besoins en oxygène restaient élevés, et la patiente présentait des difficultés de sevrage malgré une amélioration biologique.
- L'efficacité du nintedanib a été observée au bout de **12jours** :
 - Réduction de l'apport d'O₂ à **1L/min** en fin d'hospitalisation.
 - Saturation supérieure à **92%** sous O₂ et rapport PaO₂/FiO₂ normalisé.
- La patiente a été transférée à domicile sous oxygène et traitement anti fibrosant.

ii. **Deuxième patiente :**

- Malgré une prise en charge médicamenteuse efficace, la patiente présentait des besoins persistants en oxygène élevé, même sous VNI.
- L'efficacité du nintedanib a été constatée au bout de 8 jours :
 - Réduction des besoins en oxygène.
 - Amélioration de la saturation (sup à **92%** sous O2)
 - Normalisation des paramètres gazométriques (PaO2 et rapport PaO2/FiO2).
- Elle a été transférée de la réanimation à une unité COVID-19 sous oxygène et traitement anti-fibrosant.

2. Revue de littérature :

Un article publié dans revue médicale BIRDEM a partagé une expérience intéressante avec le Nintedanib :(39)

- Patient de sexe masculin âgé de 40 ans, présentant une fibrose pulmonaire post-COVID-19
- Cliniquement : faible saturation en oxygène (SaO2 à 89% sous oxygène)
- Sur la TDM thoracique : lésions typiques de fibrose pulmonaire avec un étendue lésionnel de 75%.
- Résultats : amélioration clinique au bout de 15 jours (SaO2 et rapport PaO2/Fio2)

Une étude menée en Inde à propos de 90 patients atteints de la fibrose pulmonaire post-COVID-19 :(40)

- **Objectif** : en présence des hypothèses en faveur du rôle important des stéroïdes dans l'amélioration de la paramètres respiratoires en cas de fibrose pulmonaire, cette étude vise à distinguer le rôle potentiel du Nintedanib en utilisant trois groupes.
- Répartition des patients en trois groupes :
 - ✓ Stéroïdes seuls.
 - ✓ Stéroides+nintedanib.
 - ✓ Stéroides+pirfénidone.
- **Résultats** : le groupe traité par les **stéroïdes associés au nintedanib** a montré une amélioration clinique significative.

Une série de cas à propos de 4 patients en soins intensifs suite à une fibrose pulmonaire post-COVID-19 a été publié en 2021 : (41)

- Cliniquement les 4 patients ont tous présenté un SDRA (SaO_2 effondrée et rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 100), et sur la TDM thoracique les lésions de la fibrose étaient évidentes de gravité différente.
- Résultats : obtenus étaient tous favorables, l'amélioration sur le plan clinique était remarquable.



En conclusion, la pandémie de covid-19, causée par l'infection par le SARS-COV-2 a révélé la gravité de l'atteinte pulmonaire et ses complications, telles que la fibrose pulmonaire.

Notre étude de cas sur deux patientes atteintes de fibrose pulmonaires post-COVID-19 traitées par le Nintedanib a montré des résultats prometteurs.

Le traitement par le Nintedanib a été bien toléré et a conduit à une amélioration significative de la fonction respiratoire, réduisant le besoin en oxygène et améliorant la saturation en oxygène chez les patients.

Ces résultats suggèrent que le Nintedanib pourrait jouer un rôle crucial dans la gestion de la fibrose pulmonaire induite par l'infection à COVID-19.

Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et établir des protocoles de traitement standardisés.



RÉSUMÉ

RESUME

La COVID-19 est une pandémie virale causée par l'infection par le SARS-CoV-2. La gravité de cette pandémie réside principalement dans l'atteinte pulmonaire, qui peut évoluer vers une fibrose pulmonaire, entraînant une insuffisance respiratoire et conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le recours aux traitements anti fibrosants est devenu essentiel dans la prise en charge de ces complications.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence le rôle potentiel du nintedanib dans le traitement de la fibrose pulmonaire induite par l'infection à COVID-19.

Nous rapportons deux patientes où Le diabète, comme comorbidité, était présent chez une seule patiente. Toutes les patientes présentaient un syndrome grippal, avec un délai moyen de 17 jours entre l'apparition des symptômes et l'admission en réanimation. À l'admission, toutes les patientes étaient tachypnées et hypoxémiques.

Sur le plan biologique, les deux patientes présentaient un bilan infectieux perturbé (hyperleucocytose et CRP élevée), une anémie inflammatoire, un taux de D-dimères élevé, un taux de LDH élevé et une ferritinémie augmentée. La tomodensitométrie (TDM) thoracique a

révélé une atteinte pulmonaire sévère et une évolution vers une fibrose pulmonaire post-infection COVID-19 chez les deux patientes.

Le Nintedanib (Ofev), un anti-fibrosant, a été administré à raison de 300 mg par jour (deux gélules) en fin d'hospitalisation. Ce traitement a été bien toléré, sans effets indésirables observés. Il a permis une amélioration de la fonction respiratoire, réduisant le besoin accru en oxygène et améliorant la saturation en oxygène (SaO_2) des deux patientes.

Nos deux patientes se sont améliorées après 12 jours pour l'une et 8 jours pour l'autre. Elles ont pu quitter le service de réanimation : l'une à domicile et l'autre vers une unité dédiée aux patients COVID-19.

Le Nintedanib pourrait avoir un rôle crucial dans la prise en charge de la fibrose pulmonaire induite par l'infection à COVID-19.

Summary

Covid-19 is a viral pandemic caused by SARS-COV-2 infection. The severity of this pandemic mainly lies in pulmonary involvement, which can progress to pulmonary fibrosis, leading to respiratory failure and resulting in acute respiratory distress syndrome (ARDS). The use of antifibrotic treatments has become essential in managing these complications.

The objective of this study is to highlight the potential role of nintedanib in the treatment of pulmonary fibrosis induced by COVID-19 infection.

We report two patients where diabetes, as a comorbidity, was present in only one patient. All patients presented with flu-like syndrome, with an average delay of 17 days between the onset of symptoms and admission to intensive care. Upon admission, all were tachypneic and hypoxemic.

Biologically, both patients exhibited disturbed infectious profiles (hyperleukocytosis and elevated CRP), inflammatory anemia, high D-dimer levels, elevated LDH levels, and

increased ferritemia. Chest computed tomography (CT) revealed severe lung involvement and progression to post-COVID-19 pulmonary fibrosis in both patients.

Nintedanib (Ofev), an antifibrotic, was administered at a dose of 300 mg per day (two capsules) at the end of hospitalization. This treatment was well tolerated, with no observed adverse effects. It led to an improvement in respiratory function reducing the increased need of oxygen saturation (SaO_2) in both patients.

Both patients improved after 12 days for one and 8 days for the other.

They were able to leave the intensive care unit : one to home and the other to a unit dedicated to COVID-19 patients. Nintedanib could play a crucial role in managing pulmonary fibrosis induced by COVID-19.

ملخص

كوفيد-19 هو جائحة فيروسية تسببها عدوى فيروس SARS-CoV-2. تكمن شدة هذه الجائحة بشكل رئيسي في التأثير على الرئة، والذي يمكن أن يتطور إلى تليف رئوي، مما يؤدي إلى فشل تنفسى ويؤدى إلى متلازمة الضائقة التنفسية الحادة . أصبح اللجوء الى مضادات التليف ضروريا لادارة هذه المضاعفات.

هدف هذه الدراسة هو تسليط الضوء على الدور المحتمل لنينتيدانيب في علاج التليف الرئوي الناجم عن عدوى كوفيد-19.

نقوم بدراسة حالتين حيث كان داء السكري موجوداً لدى مريضة واحدة فقط. جميع المريضات قدمن بمتلازمة شبيهة بالإنفلونزا، مع متوسط فترة 17 يوماً بين ظهور الأعراض والدخول إلى العناية المركزية. عند القبول، كانت جميعهن تعانين من تسارع النفس ونقص الأكسجين.

من الناحية البيولوجية أظهرت كلتا المريضتين تحليلاً للتهاني مرتفع (ارتفاع كريات الدم البيضاء وارتفاع بروتين سي التفاعلي) فقر الدم الالتهابي مستويات عالية من الذي دايمر وزيادة في مستوى الفيريتين.

اظهر التصوير المقطعي المحoscop للصدر تأثيراً شديداً وتطوراً الى تليف رئوي بعد عدوى كوفيد-19 لدى كلتا المريضتين.

تم إعطاء نينتيدانيب، وهو مضاد للتليف، بجرعة 300 ملغ يومياً (كسولتين) في نهاية الاستشفاء. كان هذا العلاج محتملاً بشكل جيد، دون آثار جانبية ملحوظة. أدى إلى تحسين وظيفة الجهاز التنفسي، وتقليل الحاجة المتزايدة للأكسجين وتحسين تشعّب الأكسجين. كلا المريضتين تحسنت كلا المريضتين بعد 12 يوماً لإحدى المريضات و 8 أيام للآخرى. تمكنتا من مغادرة وحدة العناية المركزية؛ إدراهما إلى المنزل والأخرى إلى وحدة مخصصة لمرضى كوفيد-19. قد يكون نينتيدانيب دور حاسم في إدارة التليف الرئوي الناجم عن عدوى كوفيدي-19.



BIBLIOGRAPHIE

1. Elhamzaoui, Rebahi, et Hachimi,
« Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pathogenesis ».
2. Khattabi et al.,
« La fibrose pulmonaire secondaire à la COVID-19 ».
3. Saiphoklang, Patanayindee, et Ruchiwit,
« The Effect of Nintedanib in Post-COVID-19 Lung Fibrosis ».
4. McCormack, « Nintedanib ».
5. Hilberg et al., « BIBF 1120 ».
6. Wollin et al.,
« Antifibrotic and Anti-Inflammatory Activity of the
Tyrosine Kinase Inhibitor Nintedanib in Experimental Models of Lung Fibrosis ».
7. cojocaru et al.,
Perspectives on post covid-19 pulmonaryfibrosis treatment
8. Ojo et al.,
« Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors ».
9. Patrucco et al.,
Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Post-COVID-19 Lung Fibrosis ».
10. Tran et al.,
« Pathophysiology of Pulmonary Fibrosis in the Context of COVID-19 and Implications for
Treatment ».
11. Nikolich-Zugich et al.,
« SARS-CoV-2 and COVID-19 in Older Adults ».
12. Nikolich-Zugich et al.

- 13. Desai et al.,**
« Acute Respiratory Distress Syndrome ».
- 14. Wind et al.,**
« Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nintedanib ».
- 15. Kato et al.,**
« Gastrointestinal Adverse Effects of Nintedanib and the Associated Risk Factors in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis ».
- 16. Wijzenbeek et al.,**
« Effects of Nintedanib on Symptoms in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis ».
- 17. Zhang,**
« Efficacy and Safety of Nintedanib in the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Patients With Moderate to Severe COVID -19 ».
- 18. Assistance Publique – Hôpitaux de Paris,**
« Nintedanib for the Treatment of SARS-Cov-2 Induced Pulmonary Fibrosis ».
- 19. Padilla**
« The Study of the Use of Nintedanib in Slowing Lung Disease in Patients With Fibrotic or Non-Fibrotic Interstitial Lung Disease Related to COVID-19 ».
- 20. Umemura et al.,**
« efficacy and safety of nintedanib for pulmonaryfibrosis in severepneumoniainduced by covid-19 »
- 21. shaiphoklanget al.,**
« theeffect of Nintedanib in post -COVID-19 lungfibrosis »
- 22. Hua et al.,**
« Invasive Mechanical Ventilation in COVID-19 Patient Management ».
- 23. Li et al.,**
« Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia ».
- 24. Yang et al.,**
« Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China ».
- 25. « Pression partielle d'oxygène – pO₂ – Radiometer ».**
- 26. « Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study – PubMed ».**
- 27. Cummings et al.,**
« Epidemiology, Clinical Course, and Outcomes of Critically Ill Adults with COVID-19 in New York City ».
- 28. Plaçais et Richier, « COVID-19 ».**

29. [24]
30. [24]
31. **Tong et al.**,
« The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients ».
32. **Wu et al.**,
« Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China ».
33. **Ketfi et al.**,
« Profil Clinique, Biologique et Radiologique Des Patients Algériens Hospitalisés Pour COVID-19 ».
34. **Bergamaschi et al.**,
« Anemia in Patients with Covid-19 ».
35. **Liu et al.**,
« Prognostic Value of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Procalcitonin in Patients with COVID-19 ».
36. **Abourida et al.**
« What Open-Lung Biopsy Teaches Us about ARDS in COVID-19 Patients ».
37. **Wong et al.**,
« Severe Acute Respiratory Syndrome ».
38. **Lodé et al.**,
« Imagerie de la pneumonie COVID-19 ».
39. **Chakraborty et al.**,
« Nintedanib in the Management of Pulmonary Fibrosis after COVID-19 ».
40. **Singh et al.**,
« Nintedanib vs Pirfenidone in the Management of COVID-19 Lung Fibrosis ».
41. **Vikas et al.**,
« Early Experience of Nintedanib in COVID-19 ARDS-Related Pulmonary Fibrosis ».
42. **Stefan lassan et al.**,
« pharmacologicalapproache to pulmonaryfibrosisfollowing COVID-19 »

قسم الطبيب

أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ إِنْسَانٍ فِي كُلِّ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظَّرُوفِ
وَالْأَحَوَالِ بِإِذْلِكَ وَسْعِيٍّ فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلاَكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَامِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتَرَ عَورَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ
سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْلِكَ رَاعِيَةً الطَّبِيعَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ
وَالظَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابَرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخَرَهُ لِنَفْعِ إِنْسَانٍ لَا لَذَّاهُ.

وَأَنْ أَوْقَرَ مَنْ عَلِمَنِي، وَأَعَلَمَ مَنْ يَصْغِرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتَلُكُلَّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيعَةِ مُتَعَاوِنِينَ
عَلَى الْبَرِّ وَالْتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقًا إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَّتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشَيِّنُهَا تَجَاهُ
اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

الأطروحة رقم 563

سنة 2024

نيتيدانيب علاج منفذ للحياة في حالات كوفيد-19 الشديدة ؟ حول حالتين ومراجعة للأدبيات أطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 03/12/2024
من طرف

السيدة: بشرى النصيف

المزدادة في 05/02/1997 ب اسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

حالات سريرية، تليف رئوي ناجم عن عدوى كوفيد-19، نجاعة، نيتيدانيب

اللجنة

الرئيس	م.خلوفي	السيد
المشرف	أستاذ في التخدير و الإنعاش ح.رياحي	السيد
الحكم	أستاذ في التخدير و الإنعاش س.ait بطاير	السيدة
	أستاذة في الامراض التنفسية ي.الوردي	السيد
	أستاذ في التخدير و الإنعاش	