

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



L'infection par le sars-cov2 : les aspects cliniques et les facteurs prédictifs de l'apparition de la forme symptomatique dans une population marocaine.

-A propos de 200 cas-

Mémoire présenté par :

Dr KHOUSSAR IKRAM

Née le 01/01/1989

Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : Médecine interne

Pr BERBACHY KHILANE
Chef de service
Médecine Interne / Médecine d'Urgence
Hôpital des Spécialités

SOMMAIRE

Abréviations :

Introduction :

Objectifs :

Patients et méthodes :

- A. **Cadre de l'étude :**
- B. **Type et durée de l'étude :**
- C. **Patients :**
- D. **Méthodes**
- E. **L'analyse statistique :**

Résultats :

- A- Etude descriptive :
 - 1. Données épidémiologiques
 - a. Age :
 - b. Sexe:
 - c. Antécédents :
 - 2. Présentation clinique
 - a. Formes symptomatiques ou asymptomatiques :
 - b. Manifestations cliniques
 - 3. Données para-cliniques :
 - a. Biologie
 - b. Électrocardiographie (ECG) :
 - c. Radiologie :

4. Protocole thérapeutique :
5. Effets secondaires liés au traitement :
6. Evolution :
7. Comparaison de différentes stratifications des patients symptomatiques (n = 125)
 - a. Stratification en fonction de l'âge :
 - b. Stratification en fonction du sexe :
 - c. Stratification en fonction des comorbidités

B- Etude analytique :

- 1- Analyse univariée :
- 2- Analyse multivariée :

Discussion :

Limites méthodologique :

Conclusion :

Résumé :

Bibliographie :

Annexes :

ABREVIATIONS

ATCD : Antécédents

BCG : vaccin bilié de Calmette et Guérin

CRP : C-reactive protein

DDL : degrés de liberté

ECG : Électrocardiographie

FR : Fréquence respiratoire

IC : intervalle de confiance

IV : intra-veineuse

HTA : Hypertension artérielle

HVB : virus de l'hépatite B

NFS : numération formule sanguine

OR : odds ratio

ORL : oto-rhino-laryngologie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Rt-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2

TA : tension artérielle

TDM : tomodensitométrie

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION :

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables [1]. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus [2]. La pandémie mondiale a été déclarée le 11 mars 2020 [3].

L'infection par le SARS-CoV-2 semble évoluer en trois phases : la phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai médian de 5 jours et qui concernerait 70 % des patients infectés. Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible et environ 3,4 % des patients développeraient un SDRA dans un délai médian de 8 jours après les premiers symptômes [4]. La présentation clinique de la maladie de SARS-COV 2 est très polymorphe et certains patients ne sont pas symptomatiques, mais ils peuvent transmettre le virus aux autres [5].

Dans notre pays le premiers cas de COVID 19 est confirmé par l'institut Pasteur, et ce durant la soirée du Lundi 02 Mars 2020, chez un ressortissant marocain résident en Italie [5].

L'identification des facteurs prédictifs de l'apparition des symptômes de covid-19 est indispensable pour stratifier les groupes à risque, et prédire l'évolution de la maladie.

OBJECTIFS

Notre étude a pour objectifs :

- ❖ Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients atteints de SARS-COV2.
- ❖ Comparer les patients symptomatiques aux patients asymptomatiques infectés de SARS-COV2.
- ❖ Comparer les différentes stratifications de patients symptomatiques.
- ❖ Chercher les facteurs prédictifs de la survenue de la forme symptomatique.
- ❖ Comparer nos résultats à ceux de la littérature.

PATIENTS ET METHODES

A. Cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude préliminaire qui s'inscrit dans un Projet d'étude intitulé :
« **Approche multidisciplinaire pour une contribution à l'amélioration de la prévention et la prise en charge du COVID 19** », élaborée au sein du laboratoire : Pathologie Humaine, Biomédecine et Environnement, de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès

B. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique, étalée sur 5 mois du 01 Avril à 01 Août 2020.

C. Patients :

- Le nombre des cas = 200 patients
- Un accord du comité d'éthique a été attribué.
- Un questionnaire détaillé est administré aux patients incluant un interrogatoire complet (annexe 1).

a) Les critères d'inclusion :

- Patients hospitalisés
- Le diagnostic de certitude repose sur l'identification du virus par RT-PCR effectuée sur des prélèvements respiratoires.
- Obtention du consentement écrit.

b) Le critère d'exclusion :

- Patients âgés de moins de 15 ans

c) Définitions appliquées :

1- **Les critères de guérison** : en suivant les circulaires du ministère de santé

La circulaire du 22/03/2020 (annexe 2):

- **Cas guéri** : Tout cas probable ou confirmé est déclaré guéri après :
 - ❖ Amélioration du tableau clinique
 - ❖ Et apyrexie pendant 03 jours consécutifs
 - ❖ Et deux prélèvements réalisés à 24 heures d'intervalle et testés négatifs par RT-PCR.

- ☐ **La circulaire du 18/05/2020 (annexe 3) :**

- **Pour un cas probable** : La guérison ne peut être évoquée qu'à l'issue des 10 jours de traitement, avec une amélioration clinique nette, dont une apyrexie durant au moins 03 jours et normalisation du bilan biologique.

- **Pour un cas confirmé** : est considéré guéri, tout cas confirmé de COVID-19 qui présente à l'issue de la période de traitement de 10 jours, les 3 critères suivants :
 - ❖ Nette amélioration clinique, avec une apyrexie pendant 03 jours consécutifs.
 - ❖ Normalisation du bilan biologique
 - ❖ Un test moléculaire de contrôle négatif pour le SARS-Cov2, réalisé au 9^{ème} jour du traitement.

- **Cas particulier** : sont également déclarés guéris, les cas confirmés dont le prélèvement de contrôle reste positif au-delà du 9^{ème} jour de traitement, si les critères de guérison 1 et 2 sont vérifiés.

2- Critères de transfert en réanimation des cas initialement bénins ou modérés :

Devant la présence d'un seul des critères suivants :

- Trouble de conscience.
- Polypnée : FR>30 cycles par min.
- TA systolique<90mmHg.
- Fréquence cardiaque>120 bat/min.
- Saturation en oxygène <90% sous 4L/min d'oxygène.

D. Méthodes

Les données sont recueillies à partir des questionnaires, et saisies sur un fichier Excel, une fiche d'exploitation est établie pour chacun de nos patients (annexe 1).

Ces données concernent :

- ✓ Les caractéristiques de notre population d'étude selon l'âge, le sexe, le statut marital et le niveau d'étude.
- ✓ Les comorbidités : diabète, HTA
- ✓ Le statut vaccinal
- ✓ La clinique : manifestations pulmonaires ou extra-pulmonaires
- ✓ La biologie : les données de la NFS, la présence d'un syndrome inflammatoire, l'atteinte hépatique, l'insuffisance rénale et la glycémie
- ✓ Les résultats radiologiques : TDM thoracique et classification des différentes atteintes
- ✓ Le traitement : le protocole thérapeutique, la durée, autres traitement adjuvants
- ✓ Les effets secondaires au traitement : Dermatologiques, digestives, hématologiques....
- ✓ L'évolution : hospitalisation en service de réanimation, décès, guérison....

E. L'analyse statistique :

- ✚ L'analyse statistique est réalisée, en collaboration avec le Laboratoire d'épidémiologie, recherche Clinique et de Santé Communautaire de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
- ✚ Recueil des données sur un tableau d'Excel.
- ✚ Des statistiques descriptives sont utilisées pour caractériser les données démographiques et cliniques de nos patients. Les fréquences sont utilisées pour les variables qualitatives, et les moyennes \pm écarts types pour les variables quantitatives.
- ✚ L'analyse univariée, par le test du Chi² et le test de Student, est faite pour tester les associations entre la symptomatologie chez les patients Covid 19 + et les variables explicatives.
- ✚ L'analyse multivariée par régression logistique est utilisée pour déterminer les facteurs possibles associés avec la présence des symptômes chez nos patients Covid 19+.
- ✚ Le seuil pour l'inclusion dans le modèle de régression logistique est fixé à 20%.
- ✚ La valeur seuil de signification est fixée à 0,05.
- ✚ Les analyses statistiques sont effectuées en utilisant le logiciel SPSS.

RESULTATS

A- Etude descriptive :

1- Données épidémiologiques

Deux-cent patients sont recensés dans notre étude, la période d'étude est étalée du premier Avril ou premier Aout 2020

a. Age :

- L'âge moyen de nos patients est de 40.81 ans, avec un écart-type de 16.6 ans.
- Les âges extrêmes sont de 15 ans et 89 ans.
- La répartition de notre population d'étude selon l'âge se définit comme suit (figure1):
 - ❖ Les patients âgés de moins de 18 ans sont au nombre de 16 patients.
 - ❖ La tranche d'âge la plus représentée est celle de 19 à 65 ans, avec un nombre de patients de 160.
 - ❖ Les patients de plus de 65 ans sont au nombre de 24.

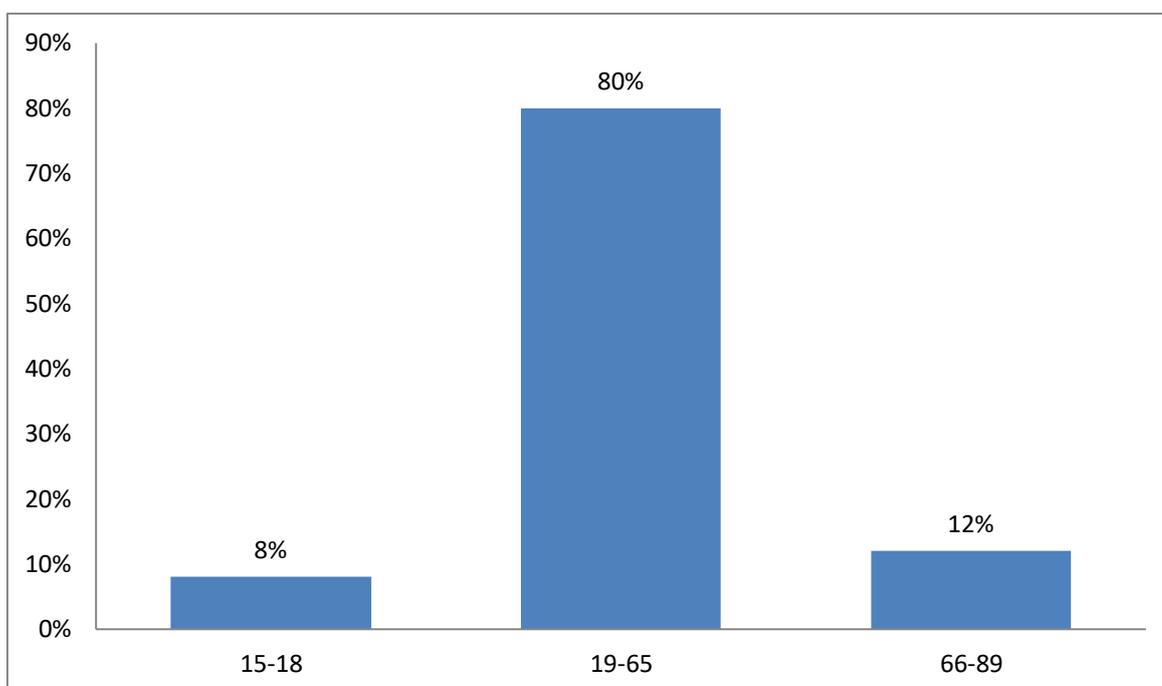


Figure 1: Répartition de la population d'étude en fonction de l'age

b. Sexe :

On note une prédominance féminine, avec 134 patientes de sexe féminin soit 70%, et 66 de sexe masculin soit 30%. Le sex ratio F/H est de 4.06 (Figure 2).

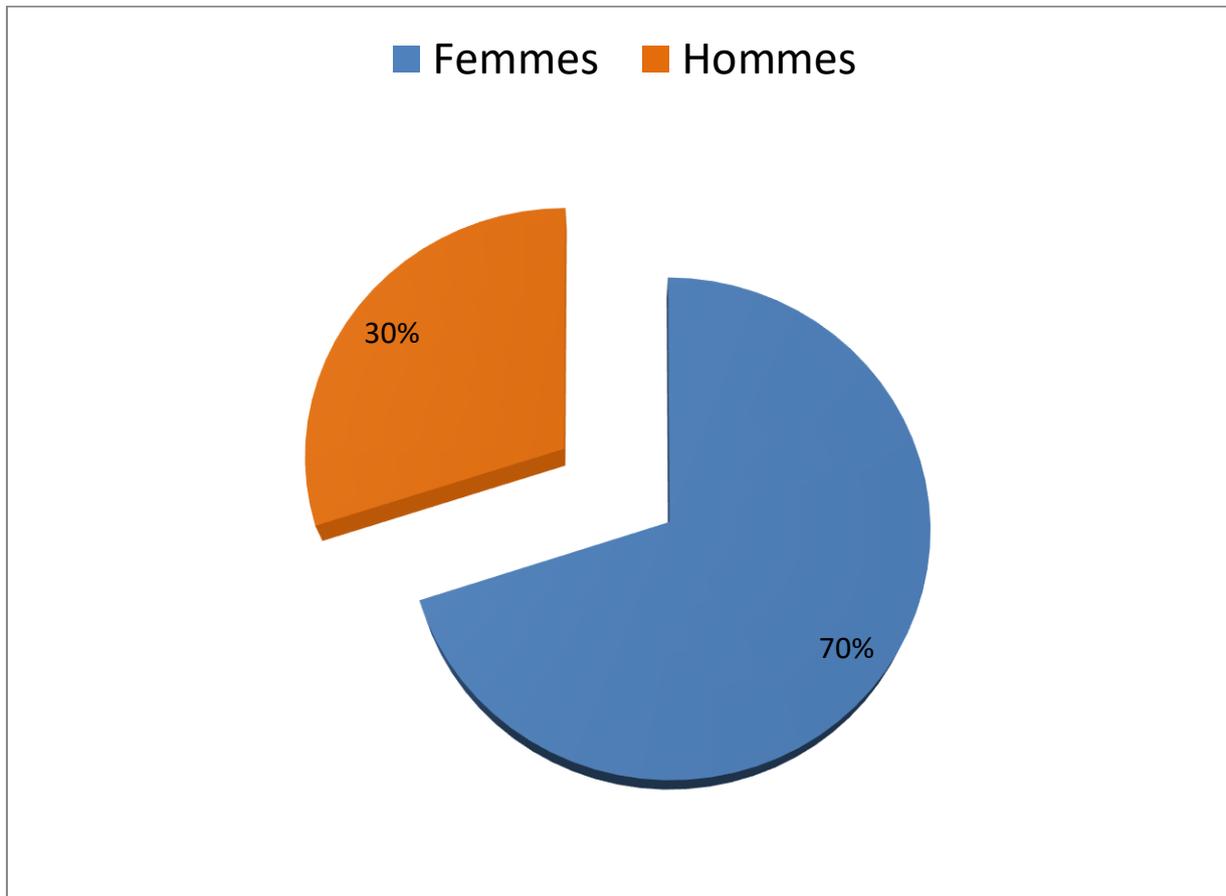


Figure 2 : Répartition de la population d'étude selon le sexe

c. Antécédents (Tableau 1) :

- Cent vingt-neuf patients ont bénéficié d'une vaccination par le BCG soit 64.5% des cas, alors que juste 61 patients ont bénéficié d'une vaccination contre l'hépatite B.
- Les antécédents néoplasiques : ils sont présents chez un seul patient (cancer de l'œsophage)
- Un seul patient est suivi pour infection HIV sous traitement.

- ❖ Les comorbidités :

- Seize patients sont suivis pour diabète.
 - Treize patients sont suivis pour une hypertension artérielle.
 - Cinq patients ont une rhinite allergique.
 - Cinq patients sont suivis pour une cardiopathie sous traitement.
 - Trois patients sont asthmatiques.
 - Trois patients ont une insuffisance rénale dont un est un hémodialysé chronique.
 - Trois autres patients ont une colite inflammatoire.
 - Deux patients sont suivis pour une dysthyroïdie.
 - Deux patients sont suivis pour des psychoses sous neuroleptique et antidépresseur.
 - Un seul patient a un ATCD de tuberculose pulmonaire traité et déclaré guéris.
- ❖ Antécédents chirurgicaux : une patiente est splénectomisée, et une autre est opérée pour un fibrome utérin.

<i>Antécédents</i>	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Vaccin BCG	129	64.5
Vaccin HVB	61	30.5
Diabète	16	8
HTA	13	6.5
Tabagisme	10	5
Cardiopathie	5	2.5
Rhinites allergiques	5	2.5
Insuffisance rénale	3	1.5
Asthme	3	1.5
ATCD Infections ORL	3	1.5
Colite inflammatoire	3	1.5
Les antécédentes psychiatries	2	1
Les antécédents néoplasiques	1	0.5
Infection rétrovirale	1	0.5
ATCD de tuberculose	1	0.5

Tableau 1 : Répartition des antécédents des patients dans notre échantillon

2- Présentation clinique :

a. Formes symptomatiques ou asymptomatiques (Figure 3) :

- Soixante-quinze patients sont asymptomatiques
- Cent vingt-cinq malades sont symptomatiques

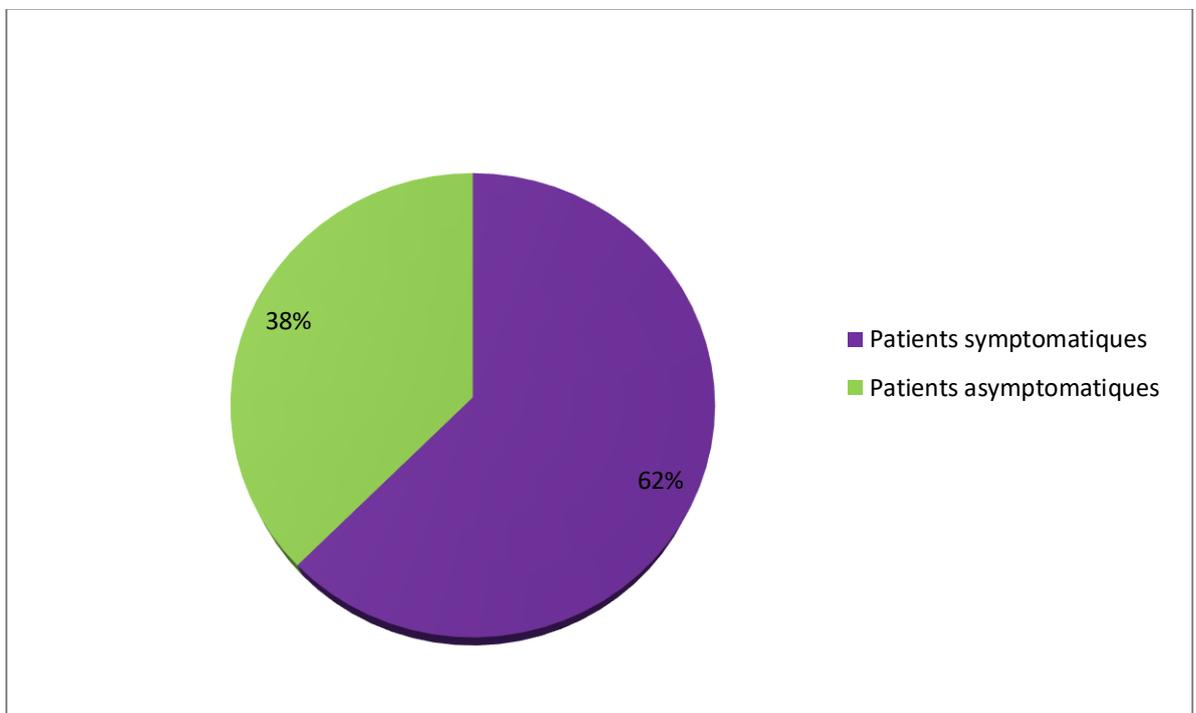


Figure 3: Répartition des malades selon la forme clinique

b. Manifestations cliniques (figure 4) :

La présentation clinique de l'infection par le SARS-CoV-2 est très polymorphe (Figure 4).

- ❖ **Signes généraux** : Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont l'asthénie chez 85 patients (68%), et la fièvre chez 77 patients (61.6 %).

❖ **Les manifestations respiratoires :**

- La toux chez 50 patients soit (62.5 %), plutôt sèche.
- La dyspnée chez 21 patients soit (16.8%).

❖ **Les manifestations ORL :**

- Soixante-treize patients ont perdu l'odorat (anosmie) soit 58.4%
- Soixante malades ont perdu le goût (agueusie) soit 48%
- Une mal à la gorge est ressenti chez 40 patients soit 32%
- Eternuement chez 37 malades soit 29.6%
- Un écoulement nasal est retrouvé chez 29 malades soit 23.2%

❖ **Les manifestations digestives :**

- Vingt-et-un patients ont présenté des nausées soit 16.8%
- Vingt-trois patients ont présenté des diarrhées soit 18.4%
- Douze patients ont des douleurs abdominales soit 9.6%
- Trois patients ont présenté des rectorragies soit 2.4% des cas.

❖ **Les manifestations neurologiques :**

- Vingt-six personnes avaient des vertiges soit 20.8%
- Alors que 67 patients avaient des céphalées soit 53.6% des cas.

❖ **Les manifestations dermatologiques :**

- Un seul patient avait un érythème au niveau de la cuisse soit 0.8%.

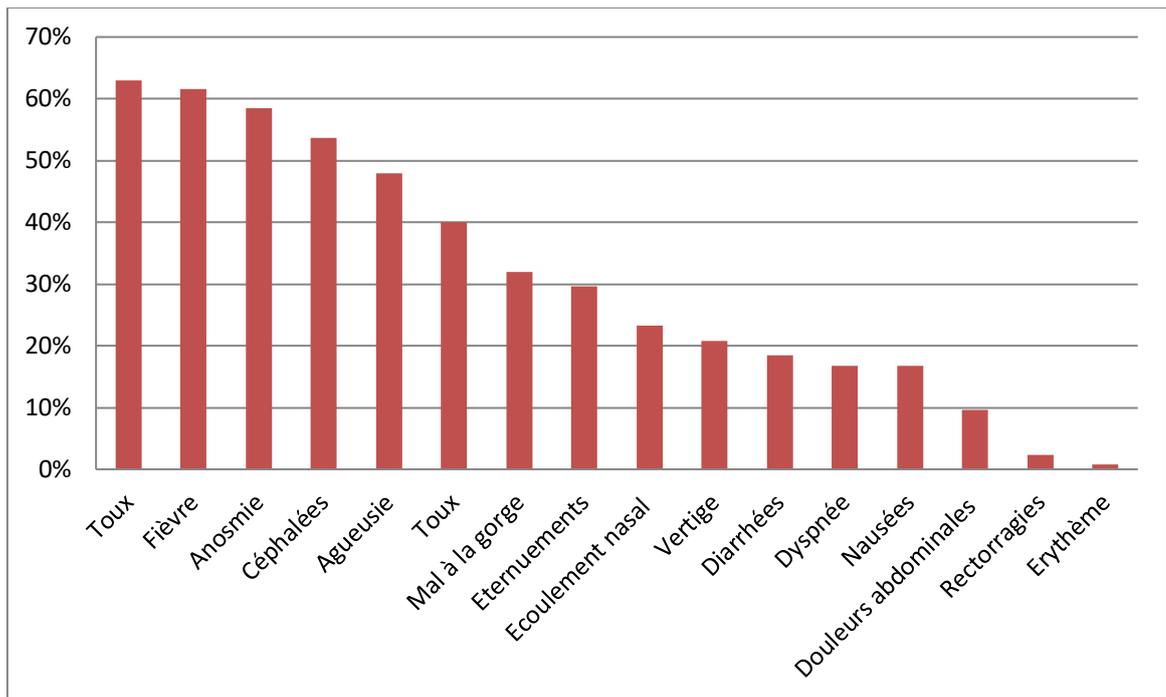


Figure 5: Distrubition des manifestations cliniques

3- Données para-cliniques :

a. Biologie (tableau 2) : Bilan de base avant toute thérapeutique

- **La numération formule sanguine(NFS) :**

- Une anémie inférieure à 10.5 g/dl est objectivée chez 30 patients (inflammatoire chez 27 patients et ferriprive chez 3 malades) soit 15 % des cas. Elle est profonde (inférieure à 7 g/dl) chez 3 patients.
- La lymphopénie inférieure à 1000 éléments/mm³ est trouvée chez 07 patients, soit 3.5 % des cas.
- Une thrombopénie est trouvée chez un seul patient à 95000 éléments/mm³.

- **La CRP :**

- La CRP est augmentée chez 20 patients soit 10 % des cas, allant de 20 mg/l à 320 mg/l.

- **Le bilan hépatique :**

- Une cytolysé hépatique est objectivée chez 11 patients soit 5.5% des cas.
 - **La glycémie :**
- Une hyperglycémie à jeun > 1,10 g/L est retrouvée chez 12 patients soit 11.4% .
 - **Une insuffisance rénale :**
- Une insuffisance rénale est objectivée chez 03 patients déjà suivis pour une insuffisance rénale chronique soit 2.2% des cas.

Données biologiques	Nombre de patients (n)	Pourcentage (%)
Anémie	30	15
lymphopénie	07	3.5
thrombopénie	1	0.5
CRP élevée	20	10
hyperglycémie	12	11.4
Cytolyse hépatique	11	5.5
Insuffisance rénale	03	2.2

Tableau 2 : Répartition des anomalies biologiques retrouvées dans notre échantillon.

b. Électrocardiographie (ECG) :

Tous nos patients ont bénéficié d'un ECG à H0 puis à 4 heures après le début de traitement et par la suite à j3, j6 et j9 selon le protocole thérapeutique

- Deux patients ont présenté un allongement de l'espace QT d'où la contre-indication de l'association de traitement par l'hydroxychloroquine.

- Un seul patient a présenté un allongement de l'espace QT à J3 de traitement d'où l'arrêt du traitement.

c. Radiologie :

➤ Cent vingt-six patients ont bénéficié d'un scanner thoracique soit 63% des cas (figure 05), (photos 1).

- ❖ Quatre malades avaient une TDM normale soit 3,17% des cas.
- ❖ L'atteinte était minime (< 10 %) chez 98 patients soit 77,77% des cas.
- ❖ L'atteinte était modérée (10-25 %) chez 10 malades soit 7,93%
- ❖ L'atteinte était étendue (25-50 %) chez 10 patients soit 7,93%
- ❖ L'atteinte était sévère (50- 75 %) chez 4 patients soit 6,37%
- ❖ Nous n'avons pas objectivé une atteinte critique (> 75 %)

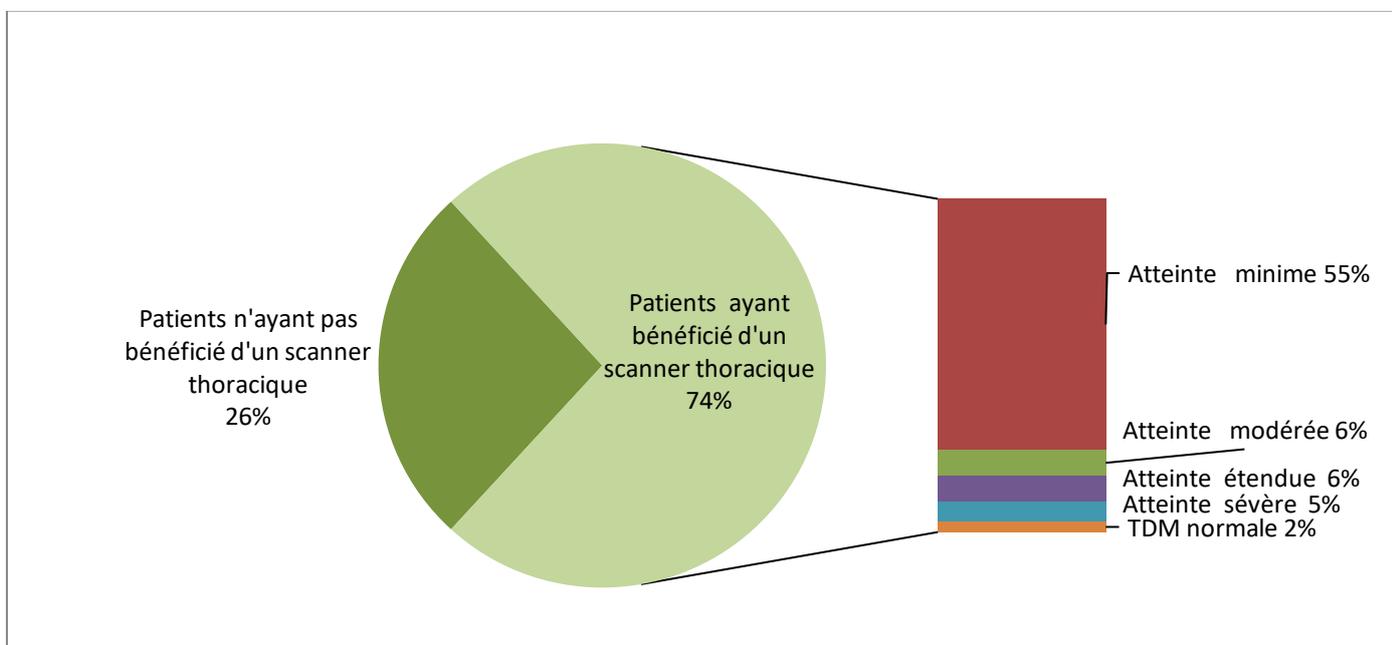


Figure 6: Les manifestations scannographiques de Sars-cov2

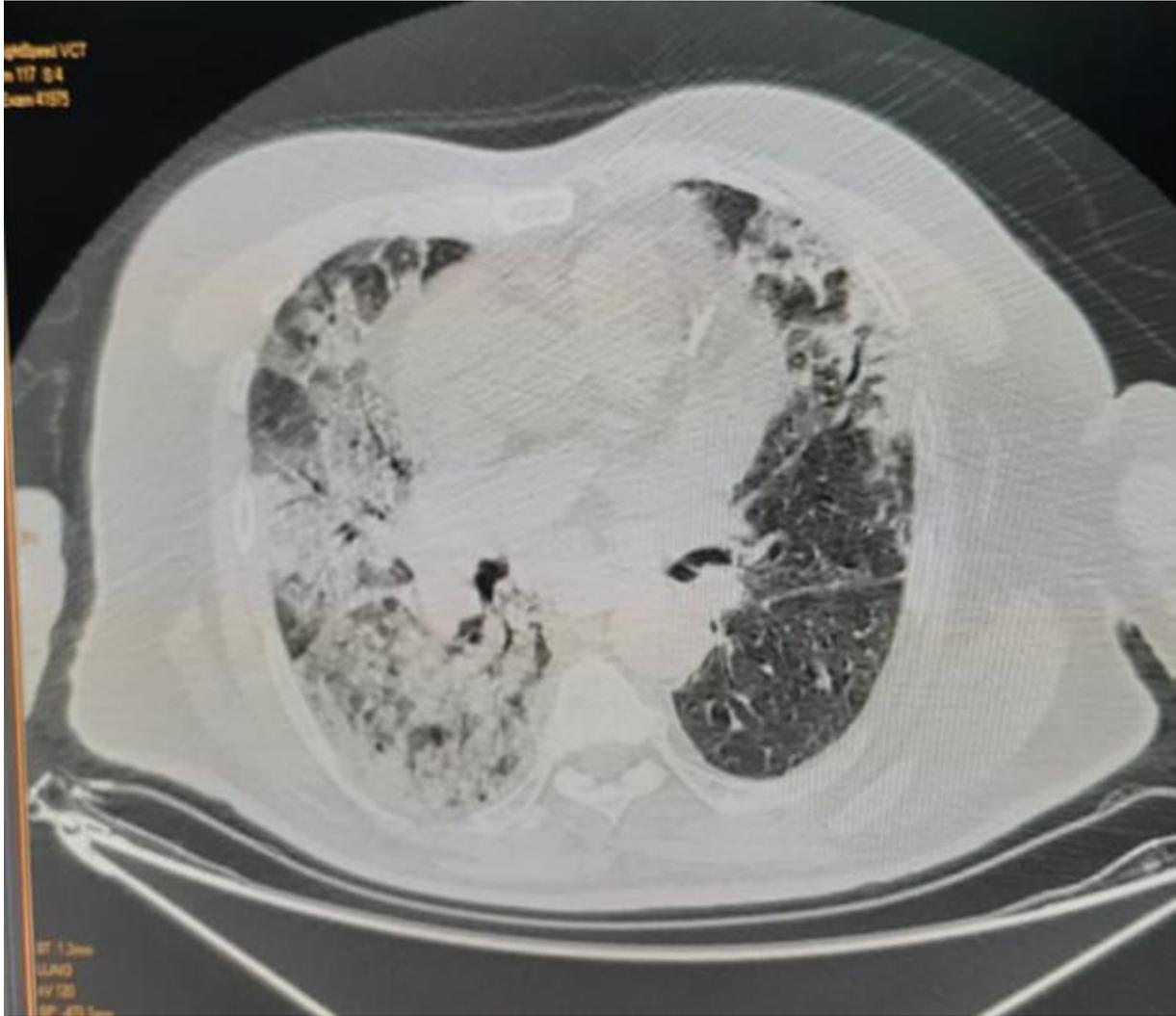


Photo 01 : une image scannographique de l'étage thoracique objectivant de multiples plages en verre dépoli, multifocales, asymétriques et bilatérales faisant évoquer une origine infectieuse virale spécifique de la COVID-19.

4. Protocole thérapeutique (selon les recommandations de la circulaire du ministère de la santé):

- a. L'association : chloroquine ou hydroxychloroquine et l'azithromycine

Quatre-vingt-dix-sept pour cent des malades sont mis sous le protocole national de prise en charge des cas Covid-19 notamment l'association : Chloroquine ou hydroxychloroquine et l'azithromycine, sauf contre-indication

- Chloroquine : 500mg*2/jour ou sulfate d'hydroxychloroquine 200mg*3/jr.
- Azithromycine : 500mg à J1, puis 250mg /jour de J2 à J7.

b. Traitement adjuvant :

- Héparine de bas poids moléculaire à dose préventive ou curative en fonction de risque de gravité.
- Vitamine C1000 : 1cp*3/jr
- Sulfate de Zinc : 1cp*2/jr
- Vitamine D : 1ampoule (cure unique)

- Antibiothérapie : Non systématique , indiquée si surinfection bactérienne
 - ✓ Amoxicilline +acide clavulanique, 3g par jour
 - ✓ Moxifloxacine 400 mg/jr en une seule prise
 - ✓ Lévofloxacine 500mg/jr en une seule prise
- Dexaméthasone à la dose de 6mg/jr pour les patients ayant une atteinte modérée ou plus sur le scanner thoracique. En cas d'indisponibilité la méthylprédnisolone à la dose de 40mg/12h par voie IV ou prédnisolone 40mg/jr par voie orale.

5. Effets secondaires liés au traitement :

Quatre-vingt et onze malades ont présenté des effets secondaires au traitement de la Covid 19 soit 45.5% des cas (Figure 07):

- ❖ L'atteinte gastro-intestinale est le principal effet secondaire observé chez 75 de nos patients soit 37.5% :
 - Quatre-vingt patients ont présenté des diarrhées soit 40% des cas.
 - Vingt-quatre malades ont présentés des nausées ou des vomissements soit 12 % des cas.
 - Douze malades ont présenté des douleurs abdominales soit 6%.

- ❖ Quatre malades ont fait apparaitre des lésions dermatologiques comme effet secondaire faite d'urticaire chez 2 patients, un prurit chez un patient et un exanthème maculo-papuleux chez un autre.

- ❖ Un seul malade a présenté une perturbation du bilan hépatique nécessitant une réduction de dose de traitement.

- ❖ Aucun effet secondaire hématologique ou neurologique n'est rapporté dans notre série.

Pour pallier aux effets secondaires, 2 patients ont bénéficié d'une suspension du traitement puis reprise après amélioration, alors qu'un seul malade a bénéficié d'une réduction de la dose d'azithromycine (Figure 6).

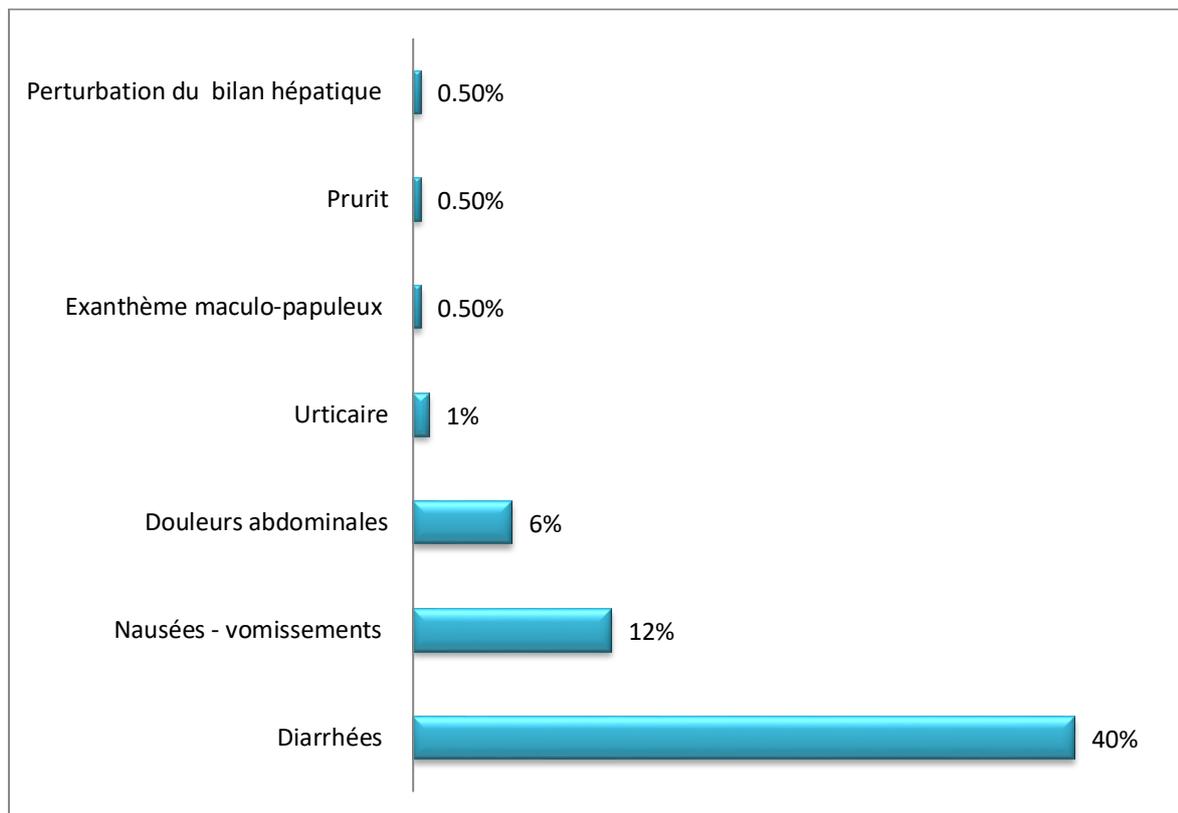


Figure 7 : Distribution des effets secondaires du traitement

6. Evolution :

a. Guérison sans passage en réanimation :

- ✓ Cent quatre-vingt-seize malades sont déclarés guéris selon les critères de guérison communiqués dans les circulaires ministérielle, soit 98% des cas.

b. Transfert en réanimation :

- ✓ Quatre malades sont transférés en réanimation vue le syndrome de détresse respiratoire aigüe.

c. Taux de létalité :

✓ Deux malades sont décédés, soit un **taux de létalité à 1 %**.

7- Comparaison de différentes stratifications des patients symptomatiques (n = 125)

Pour mieux identifier les groupes à risque, et prédire l'évolution de la maladie nous avons stratifié les patients symptomatiques en fonction de l'âge (comparaison entre la tranche d'âge > 65 ans et celle ≤65ans), en fonction du sexe, et en fonction de la présence ou l'absence de comorbidités.

a. Stratification en fonction de l'âge :

❖ Nous avons comparé les symptômes cliniques des patients selon les tranches d'âge et nous avons trouvé les résultats suivants:

Les sujets âgés (la tranche d'âge > 65 ans) ont un taux de fièvre, de manifestations pulmonaires et de maux de tête plus élevé que les personnes jeunes, pourtant, l'incidence de l'anosmie, l'agueusie et les douleurs abdominales est la plus basse (Figure A).

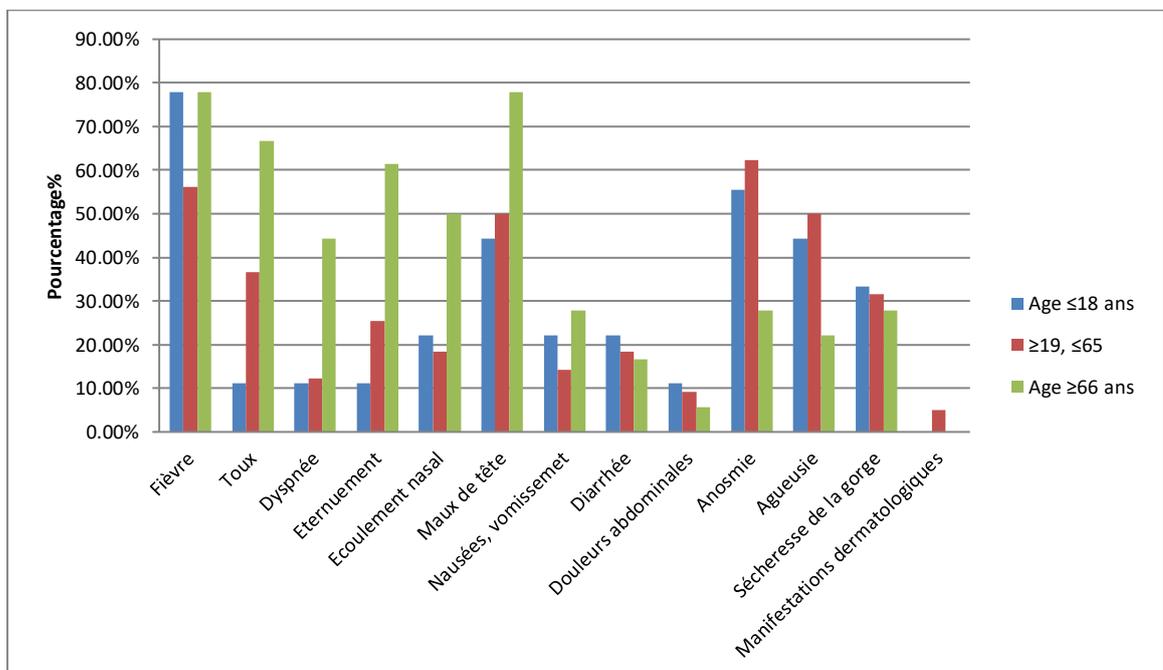


Figure A: stratification des manifestations cliniques en fonction de l'âge

- ❖ Nous avons également stratifié les patients selon leurs tranches d'âge et les effets secondaires qu'ils ont développés au traitement et les résultats sont comme Suits :

Les patients très jeunes (Tranche d'âge ≤ 18 ans) ont présenté des effets secondaires au traitement beaucoup plus important que les autres tranches d'âge, et un taux de diarrhée plus élevé (Figure B).

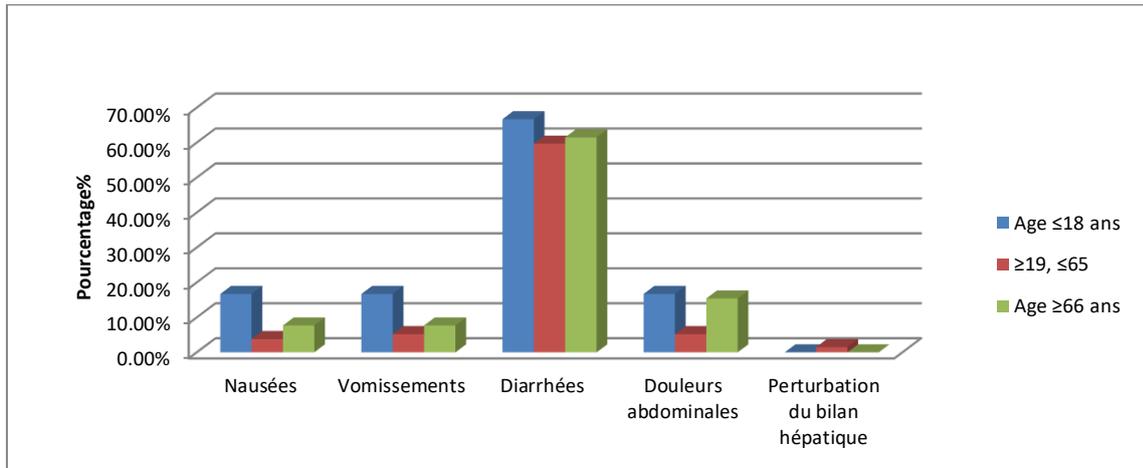


Figure B : stratification des effets secondaires en fonction de l'age

b. Stratification en fonction du sexe :

- ❖ La proportion de la fièvre, d'anosmie et de diarrhée est plus élevée chez les hommes que chez les femmes avec une différence remarquable (68.2%/56.8% ; 61.4%/54.3% ; 25% /14.8% respectivement) (Figure C).

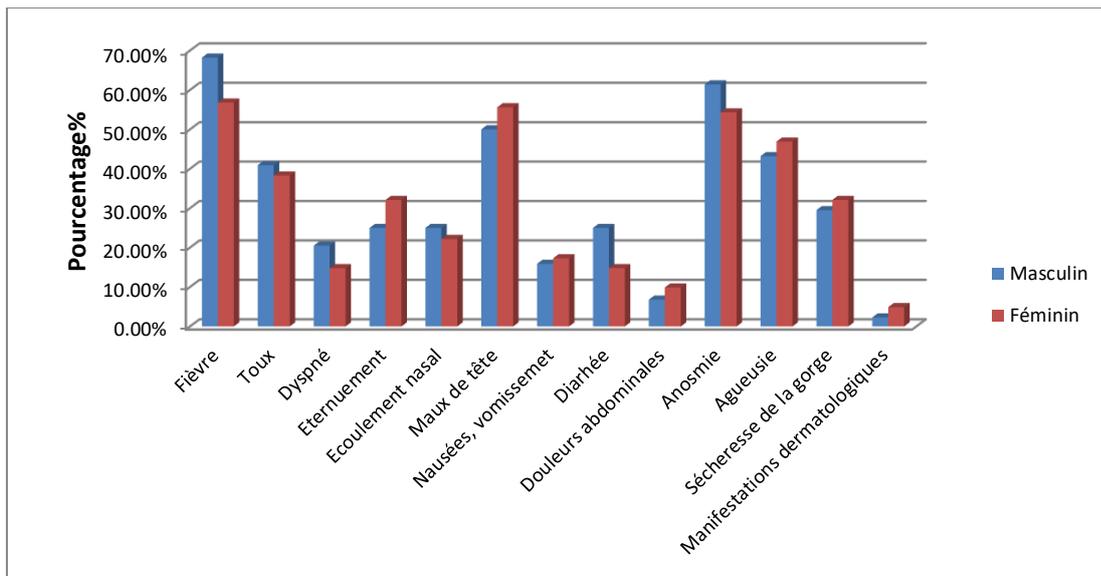


Figure C : stratification des manifestations cliniques selon le sexe

Les femmes ont présenté plus d'effets secondaires au traitement que les hommes et la proportion de la diarrhée est la plus élevée (Figure D).

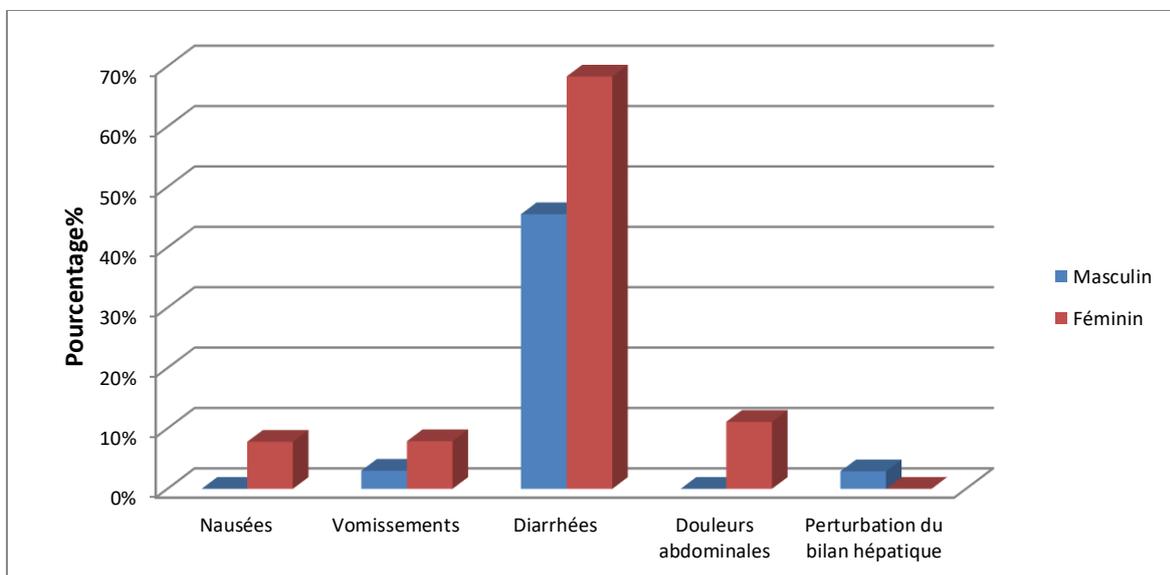


Figure D : stratifications des effets secondaires selon le sexe

c. Stratification en fonction des comorbidités :

- ❖ Les patients ayant une ou plusieurs comorbidités ont présenté plus de manifestations cliniques par rapport aux malades sans tares mis à part l'anosmie et l'agueusie qui sont plus marquées chez ces derniers (Figure E)

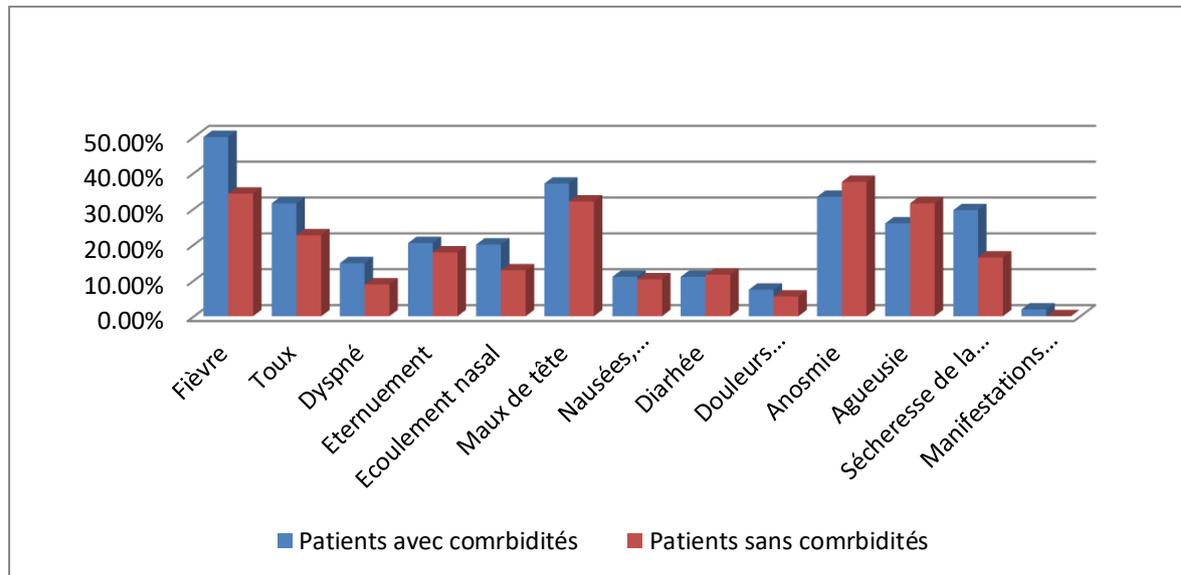


Figure E : stratification des manifestations cliniques selon les comorbidités

B-Etude analytique :

1- Analyse univariée :

Afin de mieux caractériser les patients symptomatiques, nous les avons comparés avec les patients asymptomatiques, par rapport à plusieurs paramètres : la différence d'âge, en présence de comorbidités, la durée d'hospitalisation > 14 jours, la présence d'anomalies sur le scanner thoracique, l'apparition des effets secondaires. Les résultats sont les suivants (Tableau 7) :

- ✓ Les patients vaccinés contre le virus de l'hépatite B font plus la forme symptomatique de la maladie avec une $P=0.003$.

- ✓ Les patients symptomatiques font plus de lésions étendues et sévères sur le scanner thoracique que les patients asymptomatiques avec une différence statistiquement significative P=0.042
- ✓ Les patients symptomatiques présentent de façon significative une CRP élevée (P=0.043) par rapport aux patients asymptomatiques

		Patients symptomatiques (N125)	patients asymptomatiques (N 75)	P value
Sexe	Féminin	64,8%	70,7%	0,43
	Masculin	35,2%	29,3%	
Age ± écart type		42,43 ± 16,88	38,09 ± 15,85	0,74
Niveau d'étude	Bas niveau	23,2%	15,1%	0,19
	Haut niveau	76,8%	84,9%	
Comorbidités	Oui	29,6%	22,7%	0,32
	Non	70,4%	77,3%	
Vaccin VHB	Oui	39,2%	18,7%	0,003
	Non	60,8%	81,3%	
CRP	Normale	79,8%	92,7%	0,043
	Augmentée	20,2%	7,3%	
Durée d'hospitalisation	>14 jours	35,2%	25,3%	0,16
	<14 jours	64,8%	74,7%	
Classification scannographique des lésions de COVID	Minime et modérée	83,3%	96,0%	0,042
	Etendue et sévère	16,7%	4,0%	
Les effets secondaires	Oui	50,4%	37,3%	0,080
	Non	49,6%	62,7%	

Tableau 07 : La comparaison entre la forme symptomatique et la forme asymptomatique

2- Analyse multivariée :

- ❖ L'analyse multivariée nous a permis de prouver une relation d'association (Tableau 08) entre la présence des symptômes chez les patients COVID 19 + et :
 - L'âge avec un OR = 1,03 (IC : 1,01 ; 1,051)
 - Ainsi qu'avec la vaccination anti-hépatite B dont l'OR est à 4,062 (IC : 1,931 ; 8,548)

	ddl	p	OR	Intervalle de confiance 95% pour OR	
				Inférieur	Supérieur
Age	1	,003	1,030	1,010	1,051
Vaccin VHB(1)	1	,000	4,062	1,931	8,548

Tableau 08 : les résultats de l'analyse multivariée

Discussion

1. Définition et physiopathologie

Depuis la fin de l'année 2019, une série de cas de pneumonie virale due à un nouveau bêta-coronavirus est apparue en Chine dans la région de Wuhan, avant de se diffuser au monde entier, créant la plus grande pandémie infectieuse depuis la grippe espagnole de 1918. Ce coronavirus, nommé SARS-CoV-2 est responsable d'un tableau clinique appelé COVID-19 par l'OMS, associant plusieurs atteintes d'organes mais avant tout une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures. Les cellules cibles du SARS-CoV2 sont les cellules humaines exprimant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) principalement les cellules épithéliales du rhinopharynx et du poumon, les cellules endothéliales vasculaires, mais aussi les cellules épithéliales rénales, de la peau et du tube digestif [6].

Après une incubation de cinq jours environ, 70 % des patients infectés développent une toux, de la fièvre, ou une dyspnée. Cette phase d'invasion virale est suivie, chez certains patients, d'une réaction immunitaire inadaptée marquée par l'aggravation de la symptomatologie respiratoire, et du syndrome inflammatoire, en général huit à dix jours après les premiers symptômes. Cette phase dysimmunitaire, parfois appelée orage cytokinique, peut être associée à une coagulopathie, l'ensemble correspondant, pour certains auteurs, à un sepsis viral [7].

Le contexte pandémique actuel est accompagné d'une multitude de publications scientifiques

2. Epidémiologie

Etant une maladie émergente, l'infection au SARS COV-2 présente des disparités sur le plan épidémiologique à travers le monde (Tableau 8).

	N =	Sexe Ratio (H/F)	Age moyen (ans)	Intervalles d'âge
Etude Chinoise [8]	494	1.16	40	6 - 88
Etude américaine [9]	5700	1.51	63	0 - 107
Etude italienne [10]	411	1.99	70.5	1- 99
Notre série	200	0.49	40.81	15 - 89

Tableau 8 : comparaison des sexes ratio et des âges moyens entre les études

Bien que les comorbidités soient des facteurs de risque possibles d'augmentation de la sévérité du COVID-19, dans notre échantillon, seulement 27% des patients avaient une ou plusieurs pathologies chroniques (Tableau 9). Ceci pourrait être expliqué par le fait que les patients ayant plusieurs comorbidités restent des sujets âgés étant plus exposés à exprimer des formes graves de l'infection à Covid-19 et par conséquent, établissant plus d'admissions en USI avec une difficulté plus prononcée d'obtenir un consentement éclairé de leur part, entravant leur inclusion dans notre étude.

Série	N =	Comorbidités associées à une infection symptomatique au Covid-19 (%)
Guan [11]	1099	23,7 %
Zhou [12]	191	48 %
Wu [13]	201	38,2 %
Etude algérienne [14]	86	70%
Notre série	200	27 %

Tableau 9 : comparaison des Comorbidités associées à une infection symptomatique au Covid-19

Tandis que la forme symptomatique liée à l'infection au Covid-19 soit liée à une gravité importante vue les complications secondaires et les contraintes de prise en charge, les formes asymptomatiques restent néanmoins considérablement cruciales avec le risque contagieux à bas bruit par conséquent, leur répercussion sur le plan épidémiologique. Les études portant sur les formes asymptomatiques a permis d'éclairer un point aveugle essentiel dans beaucoup d'épidémies de maladies infectieuses : le nombre de personnes réellement infectées, y compris celles qui présentent des symptômes bénins voire aucun [16].

Le pourcentage des patients asymptomatiques atteints de covid-19 présentait une grande variabilité dans les données de la littérature à travers le monde, allant de 4 % jusqu'à 41% dans une série italienne. Ceci pourrait être expliqué par l'augmentation du dépistage des sujets contacts (Tableau 10).

Pays	N =	Prévalence des cas asymptomatiques
Chine [8]	494	6.28 %
Corée [17]	1143	4 %
Italie [18]	73	41 %
Hong Kong (Bateau de croisière Diamond Princess) [19]	634	17,9 %
Notre série	200	38 %

Tableau 10 : prévalence des formes asymptomatiques

3. Clinique :

L'infection par le SARS-CoV-2 se manifeste essentiellement par une atteinte respiratoire, mais une sémiologie plus riche commence à être rapportée [13]. Dans notre étude les signes cardinaux de la COVID-19 sont la fièvre (38.5 %), l'anosmie chez 36.5% des cas, les céphalées chez 33.5% et l'agueusie chez 30% des cas. Cette différence peut être liée au patrimoine génétique des populations testées (Tableau 11).

Etude	N=	Signes cliniques						
		Fièvre	Céphalées	Asthénie	Anosmie	Agueusie	Diarrhée	Toux
Guan [11]	7736	88,7%	13.6%	38 %	-	-	3.8%	67,8 %
Algérie [14]	86	74,4 %	52,3 %	80,2 %	37%	34%	38,47 %	70,9%
Européenne [20]	417	-	-	-	85,6 %	88 %	-	-
Notre série	200	38,5 %	33,5 %	-	36,5 %	30 %	11,5 %	25%

Tableau 11 : Répartition des manifestations cliniques

4. Stratification des patients symptomatiques

Dans la littérature, il existe une hétérogénéité des données démographiques dans les populations de patients COVID-19 [11,12, 13, 16, 21].

Dans notre étude, les patients très jeunes (Tranche d'âge ≤ 18 ans) ont présenté un taux de diarrhée plus élevé. En comparaison avec d'autres études, où les enfants atteints de COVID-19 avaient souvent présenté des symptômes des voies respiratoires supérieures et l'état de la maladie était souvent bénin [8].

Les sujets âgés (la tranche d'âge > 65 ans) avaient un taux de fièvre, de manifestations pulmonaires et de maux de tête plus élevé que les personnes jeunes. Ceci rejoint les résultats d'une étude chinoise [8] ; où la dyspnée était le symptôme prédominant chez cette tranche d'âge avec une proportion significative. Ces résultats pourraient être liés au fait qu'un âge avancé avec plusieurs comorbidités reste susceptible de provoquer une maladie grave. D'une autre part, l'incidence de l'anosmie, l'agueusie et les douleurs abdominales chez cette même tranche d'âge était plus basse et la différence était importante.

5. Traitement

Alors que l'épidémie s'aggrave, le contrôle du COVID-19 présente de multiples défis à court terme [22]. Néanmoins, aucun médicament antiviral spécifique n'est disponible pour traiter ou prévenir

l'aggravation du COVID-19 [23, 24 ,25]. Malgré d'immenses efforts, aucune preuve clinique valable n'existe actuellement pour des thérapies spécifiques (y compris les agents antiviraux et immunomodulateurs) [26] .Jusqu'à présent, il a été cliniquement confirmé que certains médicaments sont efficaces pour éliminer le SRAS-CoV-2 et améliorer les symptômes [27, 28].

Une attention particulière a été portée à l'utilisation de médicaments (hydroxy) chloroquine pour le traitement du COVID-19. Les deux médicaments sont importants dans le traitement du paludisme ainsi que de la polyarthrite rhumatoïde sévère et le lupus érythémateux disséminé dans lesquelles ils se lient à un fragment hème et interfèrent avec le métabolisme normal de l'hémoglobine. Ces médicaments interfèrent également avec l'activité lysosomale, l'autophagie et la stabilité de la membrane et altèrent les voies de signalisation et l'activité transcriptionnelle, ce qui pourrait entraîner une réduction de la tempête de cytokines en modulant les stimulateurs des lymphocytes T et les molécules inflammatoires [29]. Il est à noter que l'hydroxychloroquine s'est avérée être un inhibiteur puissant du SRAS-CoV-2 que la chloroquine, avec une contribution considérable à la suppression de la tempête de cytokines [30,31]. Et de ce fait plusieurs pays ont adopté ce médicament pour traiter le COVID-19 (photo 02) [32].

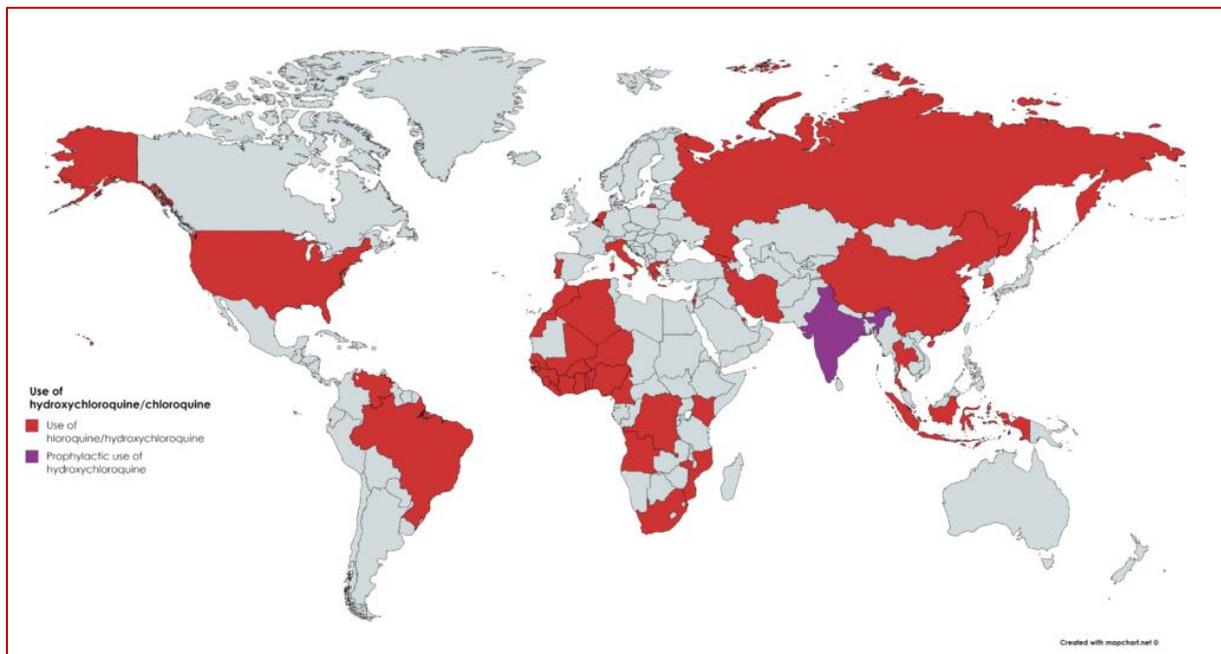


Photo 02 : Une carte qui date du 9 avril 2020 publiée sur le site de l'IHU (Méditerranée Infection - Marseille) ; l'institut du Pr Raoult, sur l'utilisation de l'hydroxychloroquine à travers le monde.

De plus, l'association «chloroquine-azithromycine» est un protocole thérapeutique adopté par de nombreux pays [33] [34]. L'impact bénéfique de l'hydroxychloroquine ou en association avec l'azithromycine dépendant de la négativité virale au seizième jour a été rapporté par un essai clinique non-randomisé ouvert en France recrutant des patients COVID-19 avec hydroxychloroquine (20 patients) ou des bras témoins (16 patients) [35].

Dans notre pays, nous avons adopté principalement le protocole se basant sur une association « hydroxychloroquine/chloroquine-azithromycine ».Ce choix thérapeutique a été adopté de façon

préférentielle en raison de sa double efficacité : une inhibition puissante du virus SARS-COV 2 couplé à une contribution considérable à la suppression de l'orage cytokinique, ainsi qu'une prévention de la surinfection bactérienne. Par ailleurs, il s'agit d'un traitement aussi accessible que peu onéreux avec possibilité de surveillance et de monitoring des effets secondaires prévisibles.

6. La vaccination contre l'hépatite B et la forme symptomatique de COVID 19

Les effets viraux et les mécanismes à médiation immunitaire sont les deux pathogènes de l'infection aiguë sévère à coronavirus, et des réponses auto-immunes ont été trouvées dans l'infection par le SARS-CoV [36].

L'auto-immunité peut être induite par la vaccination, même si la causalité peut être très difficile, si ce n'est impossible, à prouver dans certains cas. Le lien entre les vaccins et l'auto-immunité a été accepté par la communauté médicale pour certains vaccins et reste suspecté pour d'autres. Ainsi, il semble que l'immunisation peut accélérer ou induire dans certaines conditions une réponse auto-immune. Plusieurs hypothèses ont été formulées, incluant le postulat que des antigènes exogènes, des solvants ou des virus atténués, mais aussi l'adjuvant administré avec le vaccin (comme le cas du vaccin de l'hépatite B), pourraient déclencher l'auto-immunité chez des individus prédisposés [37].

Notre étude a démontré une association statistiquement significative entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de symptômes d'une infection liée au Covid-19 ($p = 0.003$), autrement dit le fait d'être vacciné contre l'hépatite B augmente le risque d'être symptomatique 4 fois par rapport à ceux non vaccinés.

Etant donné le fait que des mécanismes d'auto-immunité ont été démontrés existant dans le processus de survenue de l'infection à Covid-19, et prenant en compte les résultats de notre étude, une association entre la vaccination contre l'hépatite B et l'émergence d'une infection à Covid-19 reste plausible sur le plan physiopathologique et mérite par conséquent des études supplémentaires afin de prouver cette hypothèse.

En pratique :

A travers cette étude, nous pouvons conclure que :

- Moins d'un tiers des patients ont une ou plusieurs comorbidités.
- Plus d'un tiers des patients sont asymptomatiques.
- Les signes cardinaux de COVID-19 dans notre étude sont la fièvre, l'anosmie, les céphalées et l'agueusie.
- Les patients ayant une ou plusieurs comorbidités ont présenté plus de manifestations cliniques par rapport aux malades sans tares.
- L'anosmie et l'agueusie sont plus présentées chez les patients sans comorbidités.
- Les patients symptomatiques font plus de lésions étendues et sévères sur le scanner thoracique que les patients asymptomatiques avec une différence statistiquement significative $P=0.042$.
- Presque la moitié des patients ont présenté des effets secondaires au protocole thérapeutique opté dans notre pays (chloroquine ou hydroxychloroquine et l'azithromycine).
- Une association significative entre la vaccination contre l'hépatite B et la présence de symptômes chez les patients Covid+ a été prouvée avec un OR à 4,062 (IC : 1,931 ; 8,548), autrement dit le fait d'être vacciné contre l'hépatite B augmente le risque de développer les symptômes du Covid 19 4 fois plus.

Limites méthodologiques:

Cette étude présente quelques limites méthodologiques :

- La première concerne le biais de sélection. De même, les chercheurs n'ont pas pris en compte la possibilité de sur-estimer la proportion d'individus asymptomatiques.
- Durée limitée de l'étude (04mois) d'où l'impossibilité d'apercevoir l'évolution de la pathologie à moyen terme. Cette limite est imposée par le contexte épidémique de la pandémie actuelle
- Les données manquantes sont acquises dans des conditions de la crise, par conséquent, l'exhaustivité du recueil des données, en particulier au moment de l'admission à l'hôpital, n'était pas optimale. Cependant, plusieurs tentatives pour compléter au maximum le recueil des données (par ex, sollicitations des équipes soignantes prenant en charge les patients, appels téléphoniques des contacts ou l'entourage) étaient essayées.
- Une autre limite concerne le caractère monocentrique de l'étude.

Perspectives: il serait souhaitable de réaliser une étude à plus large échelle et multicentriques. Ceci contribuera ainsi à l'émission de recommandations standards pour une meilleure prise en charge et une prévention de ce nouveau virus émergent

CONCLUSION :

L'infection à Covid-19 reste une infection émergence dont les différentes formes cliniques ainsi que les facteurs incriminés dans sa survenue sont toujours en cours d'étude et d'investigation.

Les résultats de notre étude confirment l'importance des formes asymptomatiques de la Covid-19 et par conséquent leur rôle majeur dans la dissémination de l'infection; et ceci chez plus d'un tiers des patients.

Après stratification des formes symptomatiques ; nous avons remarqué que l'anosmie et l'agueusie sont plus présentées chez les patients sans comorbidités.

Notre étude démontre également l'influence du vaccin contre l'hépatite B sur l'apparition des manifestations cliniques de la maladie. Néanmoins, ces résultats méritent d'être confirmés par d'autres études.

Résumé

Introduction : L'actuelle pandémie de COVID-19 est à l'origine d'une crise sanitaire mondiale sans précédent. Bien que la plupart des patients atteints de SARS –COV 2 présentent des manifestations respiratoires et extra-respiratoires : digestives, dermatologique ou neurologique, cette infection peut également être asymptomatique. L'objectif de notre travail est de décrire les aspects cliniques des patients atteints de SARS-COV2 et d'identifier les facteurs prédictifs de la survenue de la forme symptomatique.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique s'étalant sur une période de 5 mois de Avril à Aout 2020, colligeant un groupe de patients hospitalisés et âgés de plus de 15 ans dont le diagnostic de l'infection par le SARS-COV2 est confirmé par un test PCR.

Résultats : Deux-cent patients sont recensés dans notre étude. L'âge moyen est de 40.81 ans \pm 16.6 avec des extrêmes allant de 15 à 89 ans. le sex ratio F/H est de 4.06. Cinquante-quatre malades (27%) ont des comorbidités. Soixante-deux pour cent des patients sont symptomatiques ; les signes cardinaux sont la fièvre (38.5 %), l'anosmie chez 36.5% des cas, les céphalées chez 33.5% et l'agueusie chez 30% des cas. Une lymphopénie est trouvée chez 3.5% des malades et la CRP est augmentée chez 10% des cas. Soixante-trois pour cent des patients ont bénéficié d'un scanner thoracique et l'atteinte minime est la plus fréquente chez 77,77% des cas.

Le protocole thérapeutique adopté dans notre pays est l'association « chloroquine ou hydroxychloroquine et l'azithromycine » et presque la moitié des patients (45.5%) ont présenté des effets secondaires au traitement. Quatre-vingt-dix-sept pour cent des malades sont déclarés guéris. Quatre malades sont transférés en réanimation vue le syndrome de détresse respiratoire aigüe et deux malades sont décédés, soit un taux de létalité à 1 %.

Afin de mieux caractériser les patients symptomatiques, nous les avons comparés avec les patients asymptomatiques et nos résultats ont montré que les lésions étendue et sévère sont plus fréquente chez les patients symptomatiques ($p=0.042$) de même que l'augmentation de la CRP ($p=0.043$). L'analyse multivariée nous a permis de prouver une relation d'association entre la présence des symptômes chez les patients COVID+ et l'âge avec un OR = 1,03 (IC : 1,01 ; 1,051), ainsi qu'avec la vaccination anti-hépatite B dont l'OR est à 4,062 (IC : 1,931 ; 8,548).

Conclusion : L'infection à Covid-19 reste une infection émergence dont les différentes formes cliniques ainsi que les facteurs incriminés dans sa survenue sont toujours en cours d'étude et d'investigation. Les résultats de notre étude confirment l'importance des formes asymptomatiques de Covid-19 et ceci chez plus d'un tiers des patients et l'influence du vaccin contre l'hépatite B sur l'apparition des manifestations cliniques de la maladie. Néanmoins, ces résultats méritent d'être confirmés par d'autres études

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727–33.
- [2] Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020;395(10228):949–50.
- [3] Gao Z et al., A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
- [4] Placais L, Richier Q. COVID-19: clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An upto- date review at the heart of the pandemic. *Rev Med Interne*. 2020;41(5):308-18.
- [5] WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. Europe: World Health Organization, 2020 [cited 2020 Apr 18]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>.
- [6] Marc Garnier, Christophe Quesnel, Jean-Michel Constantin. Atteintes pulmonaires liées à la COVID-19 Pulmonary injuries related to COVID-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpmfor.2020.12.009>
- [7] V. Bonny et al. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne* 41 (2020) 375–389
- [8] Xue Mei MD, Yuyi Zhang MD, Hui Zhu MD et al. Observations about symptomatic and asymptomatic infections of 494 patients with COVID-19 in Shanghai, China. *American Journal of Infection Control* 48 (2020) 1045–1050
- [9] Safiya Richardson, MD, MPH; Jamie S. Hirsch, MD, MA et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *American Medical Association, JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
- [10] Gianpaolo Benelli, Elisabetta Buscarini, Ciro Canetta et al. SARS-COV-2 comorbidity network and outcome in hospitalized patients in Crema, Italy. y [e-pub ahead of print], medRxiv. doi:10.1101/2020.04.14.20053090, Accessed July 27, 2020.
- [11] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. NEJMoa2002032.
- [12] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–62.
- [13] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020:e200994, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- [14] Abdelbassat Ketfi, Omar Chabati et al. Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires. *The Pan African Medical Journal*. 2020;35 (Supp 2):77.

- [16] World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Cité le 28 mai 2020.
- [17] Park SY, Kim YM, Yi S, Lee S, Na BJ, Kim CB, et al. Coronavirus Disease Outbreak in Call Center, South Korea. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(8).
- [18] Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. *medRxiv*. 2020:2020.04.17.20053157.
- [19] Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25(10):2000180.
- [20] Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:2251–2261.
- [21] Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D et al. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med*. 2020;98(4):261-5.
- [22] Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: the most important research questions. *Cell Biosci*. 2020;10:40.
- [23] Patel A, Jernigan DB. Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel coronavirus outbreak - United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(5):140–146.
- [24] Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - the search for effective therapy. *N Engl J Med*. 2020;382:1851–1852.
- [25] Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science*. 2020;367(6485):1412–1413.)
- [26] Kouznetsov, Vladimir V. "COVID-19 treatment: Much research and testing, but far, few magic bullets against SARS-CoV-2 coronavirus." *European journal of medicinal chemistry* vol. 203 (2020): 112647. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112647)
- [27] Mitjà O, Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e639–e640.
- [28] Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020;130:2202–2205.
- [29] Schrezenmeier E., Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2020;16:155–166.
- [30] Devaux C.A., Rolain J.M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020;12. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938. March 105938

[31] Yao X, Ye F, Zhang , Cui C, Huang B, Niu P. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) Clin. Infect. Dis. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa237. ciaa237

[32] <https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-pays-ou-lhydroxychloroquine-est-recommandee>

[33] Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20;105949

[34] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Bioscience trends. 2020;14(1):72-3.

[35] Gautret P, Lagier JC, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International journal of antimicrobial agents. 2020 Mar 20:105949.

[36] Yaqing Zhou, Tao Han . Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19 . Clin Transl Sci (2020) 13, 1077–1086; doi:10.1111/cts.12805

[37] PERRICONE C., AGMON-LEVIN N., VALESINI G., SHOENFELD Y. « Vaccination chez les patients atteints de maladies rhumatologiques chroniques ou auto-immunes: l’ego, le soi et le superego ». Rev. Rhum. Janvier 2012. Vol. 79, n°1, p. 5 7.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire

1	Identification du formulaire (Ne pas remplir)	
1.1	Numéro du formulaire	□□□□
1.2	Date d'enregistrement (<i>jj/mm/aaaa</i>):	□□/□□/□□□□
2	Identification	
2.1	Sexe (<i>1:Masculin;2:féminin</i>)	<input type="checkbox"/>
2.2	Age (<i>en année</i>)	□□
2.3	Lieu de naissance _____	
2.4	Profession _____	<input type="checkbox"/>
2.5	Statut marital (<i>1 :Célibataire, 2 : Marié,3 : Divorcé,4 : veuf</i>)	<input type="checkbox"/>
2.6	Niveau d'études (<i>1 :Analphabète,2 : Ecole coranique,3 : Primaire,4 :Secondaire,5 : Universitaire</i>)	<input type="checkbox"/>
2.7	Sécurité sociale (<i>1 : Oui ; 2 : Non</i>)	<input type="checkbox"/>
2.8	préciser_____	
2.9	Habitation actuelle (adresse)_____	
2.18	Milieu de résidence(<i>1 : urbain, 2 : rural</i>)	
3	Les Antécédents	
3.1	Antécédents médicaux et chirurgicaux (<i>1 : Oui ; 2 : Non</i>)	<input type="checkbox"/>
3.2	Antécédents d'entéro-gastrites (1=oui,2=non) Fréquence, date de la dernière _____	<input type="checkbox"/>
3.3	Antécédents d'infections respiratoires (rhume, toux, grippe, durée, gravité,) (1=oui, 2=non) fréquence/an, date de la dernière_____	<input type="checkbox"/>
3.4	Asthme (1=oui, 2=non) (corticothérapie)	<input type="checkbox"/>

3.5	Vaccin BCG (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
	Vaccin VHB (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
3.6	Antécédent de tuberculose (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
	Infection à répétition (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
3.7	Infection ostéo-articulaires (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
3.8	ATCD Infections ORL (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
3.9	Angines (fréquences/ date de dernière) (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
3.10	Rhinites allergiques (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
	(fréquence/ date de dernière/ cause) _____	<input type="checkbox"/>
3.11	Infections ophtalmiques (conjonctivites.....)(1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
	(fréquence/ date de dernière) _____	<input type="checkbox"/>
3.12	ATCD Infection virales (Varicelle, Zona, Herpes...) (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
	(fréquence/ date de dernière) _____	<input type="checkbox"/>
3.13	ATCD Cancer (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
	Si Oui, Siège :	
	Stade (1=localisée, 2= Loco régional, 3 métastatique)	<input type="checkbox"/>
	Traitement du cancer en cours (1=Chimiothérapie , 2=radiothérapie, 3=Immuno-thérapie, 4=Hormonothérapie, 5=Aucun traitement)	
3.14	Transplantation (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>
	Si Oui Indication	
	Traitement en cours	
3.15	Actuellement, avez-vous d'autres problèmes de santé(1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
3.16	Si oui, lequel (ou lesquels) ? _____	
3.17	Arthrose (1=oui, 2=non)	<input type="checkbox"/>

3.41	Si OUI, Cirrhose : (1=oui, 2=non)	
3.42	si oui 1= compensée 2= decompensée	
3.43	Etiologie de l'hepatopathie :	
3.44	Traitement en cours	
4	Tabagisme	
4.1	Avez-vous déjà fumé des cigarettes, le cigare ou la pipe au cours de votre vie? (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
4.2	Si oui, en quelle année avez-vous commencé ? Début en année /_____/	
4.3	Quel est au total le nombre d'année ou vous avez fumé ? /_____/ années (Merci de soustraire les années d'interruption)	
4.4	Fumez-vous actuellement ? (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
4.5	En moyenne, combien fumez vous (ou fumiez vous) par jour ? /_____/ cigarettes/jour	
5	Consommation d'alcool	
5.1	Avez-vous déjà consommé de l'alcool ? (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
5.2	Si oui, en consommez-vous actuellement ? (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
5.3	Depuis combien d'années ?	<input type="checkbox"/>
5.4	Quantité moyenne consommée par jour ?	<input type="checkbox"/>
5.5	Depuis combien d'années Avez-vous arrêté de consommer de l'alcool ?	<input type="checkbox"/>
5.6	Durée de consommation (en années) ?	<input type="checkbox"/>
5.7	Type d'alcool consommé (1 :vin 2 :bière 3 :alcohol fort 4 : vodka ou 5 : whisky)	<input type="checkbox"/>

6	Pratique du sport	
6.1	Pratiquez- vous un sport ou une activité physique ? (1 : <i>Oui</i> ; 2 : <i>Non</i>)	
6.2	Si oui, à quelle fréquence _____/ semaine _____	
7	Mesures biochimiques à l'admission	
7.1	Tension artérielle diastolique	<input type="checkbox"/>
7.2	Tension artérielle systolique	<input type="checkbox"/>
7.3	Glycémie	<input type="checkbox"/>
7.4	kaliémie ,	
7.5	magnésémie	
7.6	Hémoglobine	<input type="checkbox"/>
7.7	Créatinine	<input type="checkbox"/>
7.8	Urée	<input type="checkbox"/>
7.9	TP-TCA	<input type="checkbox"/>
8.	Anémie (1 : <i>Oui</i> ; 2 : <i>Non</i>)	<input type="checkbox"/>
8.1	Thrombopénie (1 : <i>Oui</i> ; 2 : <i>Non</i>)	<input type="checkbox"/>
8.2	Leucopenie (1 : <i>Oui</i> ; 2 : <i>Non</i>)	<input type="checkbox"/>
8.3	Lymphopenie (1 : <i>Oui</i> ; 2 : <i>Non</i>)	<input type="checkbox"/>
8.4	Eosinopénie (1 : <i>Oui</i> ; 2 : <i>Non</i>)	<input type="checkbox"/>
8.5	monocytose(1 : <i>Oui</i> ; 2 : <i>Non</i>)	<input type="checkbox"/>
8.6	statut inflammatoire: CRP _____	
8.7	GOT	
8.8	GPT	
8.9	BILT	

9	Clinique	
9.1	Vertige (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.2	Fièvre (T°) (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.3	Toux (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.10	dyspné/ stade (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.11	Eternuement(1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.12	Ecoulement nasal(1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.13	Vertige(1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.14	Maux de tête(1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.15	Nausées, vomissement(1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.16	Diarhée(1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.17	RECTORRAGIE	<input type="checkbox"/>
9.18	Douleurs abdominales (1 : Oui ; 2 : Non) si oui siége	<input type="checkbox"/>
9.19	Anorexie (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.20	Chronologie par rapport aux signes ORL et respiratoire 1/antérieur 2 : postérieur	<input type="checkbox"/>
9.21	Signes olfactifs (perte odorat : anosmie) (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.22	Signes gustatifs (agueusie) (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.23	Sècheresse de la gorge (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.24	érythème du visage (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.25	Urticaire (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.26	Rougeurs (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.27	gonflement +douleur (1 : Oui ; 2 : Non)	<input type="checkbox"/>
9.28	Autres	<input type="checkbox"/>

	<p>BIT TOT=</p> <p><input type="checkbox"/> Enzymes pancréatiques élevées date</p> <p>Lipasemie = amylasemie=</p>
11.14	<ul style="list-style-type: none"> • Evolution : <ul style="list-style-type: none"> ○ Disparition ○ Persistance ○ Aggravation clinique ou biologique du patient ○ Besoin de traitement correcteur : oui non
11.15	<ul style="list-style-type: none"> • Autres médicaments concomitants à la prise du traitement COVID:
11.16	<ul style="list-style-type: none"> • Prise de plante oui non
11.17	Hématologiques (1 : Oui ; 2 : Non)
11.18	neurologiques(1 : Oui ; 2 : Non) <input type="checkbox"/>
11.19	grade: I,II,III <input type="checkbox"/>
11.20	arrêt du traitement: le jour d'arrêt (j3.....)_____
11.21	reduction de dose (1 : Oui ; 2 : Non) <input type="checkbox"/>
11.22	suspension puis reprise après amélioration(1 : Oui ; 2 : Non) <input type="checkbox"/>
Evolution	
11.18	A court terme: guérison (critère de guérison:....., J? au bout de combien de temps)_____
11.19	décès (passage ou non en USI ou réanimation)(1 : Oui ; 2 : Non) <input type="checkbox"/>
11.20	A moyen terme: évolution des effets secondaire, rechute précoce..... (1 : Oui ; 2 : Non) <input type="checkbox"/>
11.21	Au long court: évolution de la maladie chronique sous jacente, apparition de maladie secondaire..... (1 : Oui ; 2 : Non) <input type="checkbox"/>

ANNEXE 2 : Circulaire du 22-03-2020 Covid-19

12/02/2013 04:38 0000

ROYAUME DU MAROC

Ministère de la Santé

DIRECTION DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE
ET DE LUTTE CONTRE LES MALADIES

DELM

PAGE 02/03

المملكة المغربية
+0XMAE+ I MCYOEG
وزارة الصحة
+0C0L00+ I +A80E
مديرية علم الأوبئة و صحابة الأمراض
+C08. I +0E-E8+ A L000 X H0E

**Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2
(COVID-19)**

Mise à jour du 22/03/2020

Cas possible
Un cas possible de COVID-19 est évoqué dans l'une des situations suivantes :

1. Personne, vivante ou décédée, présentant ou ayant présenté une infection respiratoire aiguë (IRA) ;
ET
Ayant été en contact avec un cas confirmé d'infection par le SARS-CoV-2, deux jours avant et pendant que ce dernier était symptomatique ;
OU
Ayant voyagé ou séjourné dans une zone à risque¹, dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes ;
OU
Ayant été en contact avec une personne ayant séjourné dans une zone à risque, dans les 14 jours suivant le retour de celle-ci ;
2. Personne avec ou sans notion de voyage ou de séjour dans une zone à risque, présentant une infection respiratoire aiguë sévère, en l'absence d'une étiologie évidente ;
3. Groupe de personnes présentant une IRA (*après validation auprès du CNOUSP*).

Cas confirmé
Toute personne avec un prélèvement confirmant l'infection au SARS-CoV-2 par RT-PCR, au niveau d'un laboratoire agréé par le Ministère de la Santé.

Cas exclu
Toute personne avec un prélèvement négatif au SARS-CoV-2.

Cas guéri
Tout cas probable ou confirmé est déclaré guéri après :

- Amélioration du tableau clinique ;
- Et apyrexie pendant 3 jours consécutifs ;
- Et deux (2) prélèvements réalisés à 24 heures d'intervalle et testés négatifs par RT-PCR.

¹ Voir liste des zones à risque

71, Avenue Ibn Sina Agdal - Rabat - Tél. : +212 537 67 12 71 - Fax : +212 537 67 12 98



ANNEXE 3 : Circulaire du 18/05/2020

ROYAUME DU MAROC
Ministère de la Santé
DIRECTION DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE
ET DE LUTTE CONTRE LES MALADIES



المملكة المغربية
وزارة الصحة
مديرية علم الأوبئة و مكافحة الأمراض
+212 537 67 12 98

Définition de cas

Mise à jour du 18/05/2020

Cas possible :

- Toute personne présentant des signes d'infection respiratoire aiguë (Toux, mal de gorge, difficulté respiratoire...etc.) et/ou Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en l'absence d'autres étiologies évidentes.
Ou
- Toute personne présentant de façon soudaine de perte de l'odorat sans obstruction nasale, ou de perte du goût.

Cas probable

- Toute personne hospitalisée pour infection respiratoire aiguë sévère avec les 3 critères suivants :
 1. Contexte épidémiologique évocateur :
 - a) Contact avec une personne confirmée COVID-19 ;
Ou
 - b) Professionnel de santé exerçant dans une structure de santé où des cas de COVID-19, confirmés ou possibles, sont pris en charge ;
Ou
 - c) Professionnel de santé exerçant dans un laboratoire où sont analysés des échantillons de COVID-19.
 2. Bilan biologique non évocateur d'une autre étiologie infectieuse évidente ;
 3. Images à la TDM très suspectes de COVID-19.

Cas confirmé :

Toute personne chez qui une infection au SARS-CoV-2 a été confirmée par une technique de diagnostic moléculaire (RT-PCR ou autre technique assimilée) ;

Ou

Tout cas probable dont un test moléculaire est revenu négatif mais une sérologie IgG COVID-19, réalisée par une technique ELISA ou immunofluorescence, est revenue positive.

71, Avenue Ibn Sina Agdal - Rabat - Tél.: +212 537 67 12 71 - Fax : +212 537 67 12 98

