



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+053500111 +01511111111 +00000000000
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°310/21

EMBOLIE PULMONAIRE ET L'INFECTION À SARS COV-2

Expérience du service de radiologie du CHU Tanger (A propos de 253 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/12/2021

PAR

M. MEHDI BENALI

Né le 23 Juillet 1995 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

**Infection SARS COV 2 – Embolie pulmonaire – Incidence
Caractéristiques clinico-radiologiques – Facteurs de risques**

JURY

M. MAAROUI MUSTAPHA..... Professeur de Radiologie	PRESIDENT
M. ALAMI BADRE EDDINE Professeur agrégé de Biophysique	RAPPORTEUR
Mme. AMARA BOUCHRA..... Professeur de Pneumo-ptisiologie	} JUGES
M. HOUARI NAWFAL..... Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
Mme. RACHIDI ALAOUI SIHAM Professeur Assistante de Radiologie	MEMBRE ASSOCIEE

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION :	16
II. GENERALITES :	19
1. Aspect épidémiologique :	19
2. Etiopathogénie :	20
2.1– Structure du virus et organisation génomique :	22
2.2–Voies de transmission :	23
A– Transmission par contact et gouttelettes	24
B – Transmission aérienne	24
C– Transmission par des surfaces infectées.....	26
D– Autres modes de transmission	27
2.3– Pénétration du virus dans la cellule hôte :	28
2-4 Cycle de réplication :	29
3. Réponse immunitaire :	31
3.1 –MISE EN JEU DE L'IMMUNITE ANTI-VIRALE	31
3.2–PARTICULARITES DE LA REPONSE IMMUNE DANS LES FORMES GRAVES DE COVID-19	32
3.3–ROLE DE LA GENETIQUE HUMAINE DANS LA REPONSE ANTI-SARS-COV-2 :	36
4. Physiopathologie de la Coagulopathie COVID-19 :	37
4.1–Coagulopathie intravasculaire localisée	38
4.2–Cytokines inflammatoires	39
4.3–Activation et dysfonctionnement endothélial.....	39
4.4–Phagocytes mononuclées (MNP)	40
4.5–Piégeage extracellulaires des neutrophiles (TNE)	41
4.6–Microangiopathie à médiation par le complément	42
4.7–Système rénine-angiotensine dérégulé (SRA)	42
4.8–Impact des anomalies de la numération globulaire	45

4.8.1–Nombre de neutrophiles	45
4.8.2–Nombre de lymphocytes	45
4.8.3–Ratio neutrophiles/lymphocytes « NLR ».....	46
4.8.4–Plaquettes	47
4.8.5–Hémoglobine	48
5. Physiopathologie de l'embolie pulmonaire :	52
III. LE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE :	55
1. Diagnostic clinique de l'infection SARS COV 2 :	55
1.1 – Évolution de l'atteinte clinique	55
1.2– Formes symptomatiques.....	55
1.3– Signes cliniques associés au SDRA et/ou à la mortalité :.....	60
2. Diagnostic biologique de l'infection SARS COV 2 :.....	61
A–Diagnostic virologique du SARS–CoV–2	61
B–Diagnostic sérologique :.....	64
C–diagnostic par tests rapides :	64
3. Signes radiologiques de l'infection à SARS-CoV-2	66
3–1 . Caractéristiques radiologiques.....	67
4. Caractéristique cliniques et para–clinique de l'embolie pulmonaire au cours de l'infection SARS COV 2 :	73
A– Rôle de l'Angio–scanner pulmonaire dans la mise en évidence de l'Embolie pulmonaire :.....	73
B– Place de la scintigraphie dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire :.....	82
C– Place de l'échographie transthoracique dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire :	85
IV. MATERIELS ET METHODES	87
1. Cadre et type d'étude :	88

2. Critères de sélection :	88
2.1 .critères d'inclusion :	88
2.2 Critères d'exclusion :	88
3. Méthodes de recueil et d'analyse des données	88
4. Variables d'études :	89
4.1. Variables Quantitatives :	89
4.2. Variables Qualitatives :	89
V. RESULTATS	91
91-Description de la population étudiée	92
1-1 Caractéristiques sociodémographique :	92
1-1-1 L'âge :	92
1-1-2 Sexe :	92
2-L'embolie pulmonaire :	93
2-1 Incidence dans l'étude :	93
2-2 La clinique des patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire :	94
2-2-1-Début de la symptomatologie :	94
2-2-2-État respiratoire :	95
2-2-3-État hémodynamique :	95
2-2-4-État neurologique :	95
2-3 Incidence de l'embolie pulmonaire par rapport au sexe :	96
2-4 Incidence de l'embolie pulmonaire par rapport à l'âge :	97
2-5 Incidence par rapport au comorbidités	97
2-5-1-L'embolie pulmonaire et L'hypertension artérielle :	99
2-5-2-L'embolie pulmonaire et le diabète :	99
2-5-3-L'embolie pulmonaire et l'obésité :	100
2-5-4-L'embolie pulmonaire et le tabagisme :	101

2-5-5-Embolie pulmonaire et cardiopathies :.....	102
2-5-6-L'embolie pulmonaire et néoplasies :.....	103
2-6 Exploration paraclinique :	104
2-6-1 RT-PCR :.....	104
2-6-2 Electrocardiogramme :.....	104
2-6-3 Bilan biologique :.....	105
2-6-4 TDM THORACIQUE :.....	106
2-6-5 Caractéristique d'embolie pulmonaire sur angioscanner :	107
A-Siège de l'embolie:	108
B-Embolie pulmonaire unilatérale ou bilatérale :	108
C-Siège de l'embolie lors d'une embolie pulmonaire bilatérale :	109
D-Embolie pulmonaire massive :	110
3- Evolution :.....	110
4-Complications :.....	111
A-Complications circulatoire :	111
B-Complications respiratoire :	111
C-Hémorragies :	111
D-Décès :.....	111
5-Modalités thérapeutiques :	111
VI. DISCUSSION :	112
-Justification de l'étude :	114
1. L'incidence de l'embolie pulmonaire dans l'étude	116
2. Caractères démographiques :	118
A. Age.....	118
B. Sexe :	119
3- La clinique des patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire :.....	120

4- L'embolie pulmonaire et les comorbidités :.....	121
4.a L'embolie pulmonaire et l'hypertension artérielle :	122
4.b L'embolie pulmonaire et le diabète :	123
4.c L'embolie pulmonaire et l'obésité :	125
4.d L'embolie pulmonaire et le tabagisme :.....	127
4.e L'embolie pulmonaire et les cardiopathies :	130
4.f L'embolie pulmonaire et les néoplasies :	132
5-Exploration paraclinique :.....	134
5.1 - RT PCR :.....	134
5.2 - Électrocardiogramme et embolie pulmonaire :.....	134
5.3-Biologie :.....	135
<i>a. Numération formule sanguine :</i>	<i>135</i>
a.1.Leucocytes :	135
a.2.Lymphocytes :	135
a.3. Hémoglobine :	135
a.4. Plaquettes :	136
<i>b. Marqueurs de l'inflammation :</i>	<i>136</i>
b.1. CRP :.....	136
b.2. Ferritine :	136
b.3. LDH :	136
<i>d. Bilan hépatique :</i>	<i>137</i>
<i>e. Fonction rénale :</i>	<i>137</i>
<i>f. Ionogramme sanguin :.....</i>	<i>138</i>
j. troponine :	138
h. Les valeurs de D-dimères :	139
5.4 - TDM : Étendu des lésions :	141

5.5-Caractéristiques d'embolie pulmonaire sur angioscanner : Siège de l'embolie pulmonaire :	143
6-Complications :.....	144
A- L'insuffisance cardiaque :	144
B- L'insuffisance Hémodynamique :	145
C- L'insuffisance respiratoire aigüe :.....	145
D- L'hémorragie :	146
E- Décès :.....	146
7-Modalités thérapeutiques :.....	146
VII. CONCLUSIONS	149
VIII. RESMUES	151
IX. REFERENCES.....	157

ABREVIATION :

ACE 2	: enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
ACEI	: angiotensin converting enzyme inhibitor.
ALAT	: alanine amino transférase.
ANGI	: angiotensine I.
Apl	: anticorps anti-phospholipides.
ARB	: angiotensin receptor blocker.
ARN	: acide ribonucléique.
ASAT	: aspartate amino transférase.
AT1R	: recepteur à l'angiotensine 1.
CCL	: chimiokines inflammatoires.
cellules NK	: natural killer.
CHU	: centre hospitalier universitaire.
CIVD	: coagulopathie intravasculaire disséminée.
CK	: cellules killer.
CK	: créatine kinase.
CLEIA	: Chemiluminescence Enzyme Immunoassays.
CNR	: Centre national de référence.
COVID-19	: CoronaVirus Disease appeared in 2019.
Critères PERC	: Pulmonary Embolism Rule-out Criteria.
CRP	: protéine C réactive.
CTPA	: Computed axial tomographic pulmonary angiography).
DIV	: diagnostic in vitro.
DM	: dispositifs médicaux.
DPP4	: dipeptidyl peptidase 4.
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
EP	: embolie pulmonaire.
EPI	: l'équipement de protection individuelle.
ETEV	: événements thromboemboliques veineux
G-CSF	: granulocyte-colony-stimulating factor.
HcoV	: Les coronavirus humains.

Hgb	: hémoglobine.
HLA	: Human leucocyte antigen.
HLH	: hémophagocytose lymphohistiocytaires.
HTA	: hypertension artérielle.
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire.
IFN	: Interféron.
Ig	: immunoglobulines,
IL	: interleukines.
IOT	: intubation oro-trachéale.
IQR	: intervalle interquartile.
LDH	: lactate déshydrogénase.
Mers-CoV	: Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient lié à CoronaVirus type 2.
MIP1	: protéines inflammatoires des macrophages de type 1.
MNP	: Phagocytes mononucléés.
MTEV	: maladie thromboemboliques veineux.
NAN	: nombre absolu de neutrophiles.
ND	: non disponible.
NLR	: rapport neutrophile-lymphocyte.
NLR	: Ratio neutrophiles/lymphocytes.
OMS	: Organisation mondiale de santé.
ORF	: Open Reading Frame.
PA	: pression artérielle.
PAI-1	: activateur du plasminogène 1.
PNN	: polynucléaires neutrophiles.
Q-Sofa	: score de Quick SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).
RdRp	: gène RNA-dépendent RNA Polymerase.
RIG-1	: gène inductible par l'acide rétinoïque-1.
RSI	: Règlement Sanitaire International.
RT-PCR	: réaction polymérisation en chaîne par transcriptase inverse.
SAA	: sérum amyloïde A.
SAM	: syndrome d'activation macrophagique.
Sars-CoV-2	: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère lié à CoronaVirus type 2.
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aiguë.

SFM	: La Société française de microbiologie.
TAAN	: test par amplifications d'acide nucléique.
TDR-Ag	: test diagnostique rapide antigénique.
TF	: facteur tissulaire.
TLR	: Toll-like.
TLR	: Toll-like receptors .
TMPRSS2	: transmembrane protease serine 2.
TNE	: Piégeage extracellulaires des neutrophiles.
TNF- α	: facteur de nécrose tumorale.
TP	: temps de prothrombine.
TVP	: thrombose veineuse profonde.
USPPI	: Urgence de Santé Publique de Portée Internationale.
VD	: ventricule droit.
VG	: ventricule gauche.
VM	: ventilation mécanique.
VPN	: Valeur prédictive négative.
VPP	: Valeur prédictive positive.
vWF	: facteur von Willebrand

TABLEAUX :

Tableau 1 : Classification des sept coronavirus humains et année de leur identification.

Tableau 2 : Résumé de la littérature sur l'impact des paramètres hématologiques courants sur la gravité de la maladie dans COVID-19.

Tableau 3 : Évolution des infections à SARS-CoV-2 symptomatiques.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique.

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques de l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique.

Tableau 6 : Caractéristiques radiographiques de l'infection à SARS-Cov-2 symptomatique.

Tableau 7 : répartition par tranche d'âge de la population d'étude.

Tableau 8 : Répartition du sexe dans l'étude.

Tableau 9 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport à l'hypertension artérielle.

Tableau 10 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport au diabète.

Tableau 11 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport à l'obésité.

Tableau 12 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport au tabagisme.

Tableau 13 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport aux cardiopathies.

Tableau 14 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport aux néoplasies.

Tableau 15 : bilan biologique à l'admission.

Tableau 16 : Incidence par rapport à l'étendu (refaire en utilisant les scores consensuels : minime, modéré, étendu, sévère).

Tableau 17 : comparaison d'âge moyen de survenu d'embolie pulmonaire avec autres études.

Tableau 18 : comparaison d'incidence d'embolie pulmonaire par rapport au sexe avec autres études.

Tableau 19 : Prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire.

Tableau 20 : Prévalence du diabète chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire.

Tableau 21: Prévalence de l'obésité chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire.

Tableau 22 : Prévalence du tabagisme chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire.

Tableau 23 : Prévalence des cardiopathies chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire.

Tableau 24 : Prévalence d'une néoplasie chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire.

Tableau 25 : comparaison de la valeur moyenne des d-dimères avec différents études.

Tableau 26 : Comparaison de siège de l'embolie pulmonaire avec autres études.

FIGURES :

Figure 1 : Structure du SARS-CoV-2.

Figure 2 : Phylogénie, structure et réplication du SARS-CoV-2.

Figure 3 : représentation de la voie de signalisation classique de l'IL6.

Figure 4 : Mécanismes inflammatoires dans la vascularite à complexes immuns lors du COVID-19.

Figure 5 Mécanismes suspectées de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2.

Figure 6 : Physiopathologie de la thrombose chez les patients gravement malades atteints de COVID-19.

Figure 7 : conséquence hémodynamique de l'embolie pulmonaire.

Figure 8 : conséquence respiratoire de l'embolie pulmonaire.

Figure 9 : Présentation clinique et facteurs de sévérité de l'infection à SARS-CoV-2.

Figure 10 Organisation génomique du SARS-CoV-2. RdRp: gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante; S, E, M, N: gènes.

Figure 11 : Principe de la RT-PCR. Afin d'amplifier une séquence d'ARN.

Figure 12 : algorithme de dépistage *rapide antigénique du SARS COV 2*.

Figure 13 : Présentation scannographique typique de pneumonie COVID-19 chez un homme de 35 ans.

Figure 14 : Présentation nodulaire de pneumonie COVID-19 chez une femme de 33 ans.

Figure 15 : Présentation atypique de pneumonie COVID-19 chez une femme enceinte de 32 ans.

Figure 16 : Pneumonie COVID-19 chez une patiente de 64 ans aux antécédents de BPCO emphysémateuse sévère.

Figure 17 : Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19.

Figure 18 : Évolution fibrosante des lésions de COVID-19 chez un homme de 55 ans.

Figure 19 : Artère pulmonaire droite.

Figure 20 : Artère pulmonaire gauche.

Figure 21 : Défect de rehaussement en selle au niveau de l'artère pulmonaire gauche en regard de la bifurcation.

Figure 22 : Défect de rehaussement de la branche segmentaire de la Lobaire inférieure gauche.

Figure 23 : Défect de rehaussement de l'artère pulmonaire droite étendu à la branche lobaire moyenne et inférieure homolatérale.

Figure 24 : Grand Thrombus Intra luminale Au Niveau De l'artère Pulmonaire Droite.

Figure 25 : Défect de rehaussement de la branche lobaire supérieure droite.

Figure 26 : Image de scintigraphie pulmonaire planaire : embolie pulmonaire massive.

Figure 27 : Tomoscintigraphie pulmonaire couplée au scanner : défaut de perfusion systématisé pulmonaire droit.

Figure 28 : Incidence des événements thromboemboliques veineux chez les patients hospitalisés pour COVID-19.

GRAPHIQUE :

Graphique 1 : incidence d'embolie pulmonaire dans l'étude.

Graphique 2 : Symptomatology de patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire.

Graphique 3 : la repartition des patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire en fonction du sexe.

Graphique 4 : montrant l'âge de l'ensembles des patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire.

Graphique 5 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport à l'hypertension artérielle.

Graphique 6 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport au diabète.

Graphique 7 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport à l'obésité.

Graphique 8 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport au tabagisme.

Graphique 9 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport aux cardiopathies.

Graphique 10 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport aux néoplasies.

Graphique 11 : troubles électrique de la population diagnostiquée pour embolie pulmonaire.

Graphique 12 : embolie pulmonaire par rapport à l'etendue.

Graphique 13 : localisation d'embolie pulmonaire.

Graphique 14 : la prévalence de l'embolie pulmonaire bilatérale.

Graphique 15 : siège de thrombus en cas d'embolie pulmonaire bilatérale.

Graphique 16 : prévalence de l'embolie pulmonaire massive sur l'étude.

I-INTRODUCTION :

En décembre 2019, de nombreux cas de pneumonie d'étiologie inconnue ont été signalés à Wuhan (Chine) [1]. En janvier, un nouveau virus identifié comme le Sars-CoV-2 s'est propagé à d'autres régions chinoises puis à d'autres pays, causant une pandémie mondiale [2,3].

Une réplication rapide du virus dans les 24 premières heures suivant l'infection et un nombre de reproductions relativement élevé (environ 3) ont été décrits [4]. Ce virus appartient à la famille des Coronaviridae et possède un génome composé d'un ARN simple brin dont la réplication est assurée par une 3'-5' exoribonucléase codée dans le gène de la protéine non structurale 14 (nsp14-ExoN). Sa réplication étant considérée fidèle chez les autres coronavirus [5]. Suite à l'infection se met en place une réponse immunitaire.

Plus de 90 % des patients guérissant naturellement, la maladie est donc immunisante pour l'immense majorité des patients avec la production d'anticorps neutralisants et la mise en place d'une réponse cellulaire. Les anticorps détectés par des tests sérologiques après la maladie témoignent du contact avec le virus et de cette immunisation mais ne doivent pas être assimilés aux anticorps protecteurs que seuls les tests de neutralisation peuvent mettre en évidence.

Fin septembre 2020, plus de 33 millions de cas de Covid-19 ont été déclarés, dont plus d'un million de décès (données du Center for Systems Science and Engineering de la John Hopkins University) [6]. En raison de la propagation rapide et fatale de la pandémie, la recherche mondiale a été mobilisée sur tous les fronts. En un temps record, des avancées majeures ont été réalisées dans le domaine de la physiopathologie de la maladie, de la mise au point de vaccins, de traitements et pour le développement de tests diagnostiques.

La maladie liée à la COVID-19 à un grand polymorphisme clinique, allant d'une forme bénigne pauci-symptomatique à une insuffisance respiratoire aigüe menaçant la vie des malades, les symptômes rencontrés sont essentiellement respiratoire dans un contexte fébrile : toux sèche, dyspnée, syndrome pseudo-grippal. Des formes peu communes sont possibles avec des symptômes variés : diarrhée, anosmie, agueusie, congestion nasale, conjonctivite, éruptions cutanées, voire décoloration de la main ou du pied [7].

La paraclinique constitue la base du diagnostic :

- Biologie : PCR permet le diagnostic avec certitude d'une infection SARS COV2, la numération sanguine objective dans 80 % des cas une lymphopénie, actuellement les tests rapides antigéniques et la sérologie sont d'usage courant.
- Imagerie : le scanner thoracique permet de mettre en évidence les lésions parenchymateuses causées par l'infection, l'angioscanner constitue l'examen de référence pour diagnostic de l'embolie pulmonaire qui constitue une complication fréquente de l'infection à COVID.
- Bien que les manifestations de cette infection son essentiellement respiratoire, plusieurs auteurs depuis le début de la pandémie ont décrit des manifestations extra respiratoire, notamment au niveau du système cardiovasculaire. En effet, une incidence anormalement élevée d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE) a été observée, en particulier chez les patients souffrant des formes les plus sévères et hospitalisés en réanimation. De plus, la survenue d'un ETEVE au cours de la COVID-19 aggrave le pronostic des patients. Depuis la publication des premières séries descriptives, de nombreuses études ont permis de faire progresser la compréhension des mécanismes, de la prévention et du traitement des ETEVE associés à la COVID-19 [8] [9].

- La prise en charge des patients est essentiellement symptomatique ; elle se base sur des protocoles définis par chaque pays. Au Maroc, le ministère de la Santé a opté pour un traitement associant chloroquine et azithromycine en intra hospitalier avec une prévention systématique des MTEV par anticoagulation chez les malades hospitalisés. Les protocoles ont été mis à jour de façon continue en fonction de la situation épidémiologique avec notamment la prise en charge ambulatoire des formes bénignes et modérées.
- Notre étude est rétrospective menée du 31 juillet 2020 au 31 décembre 2020 faite dans le service de radiologie du CHU Tanger Tétouan El Hoceima sur un échantillon de 253 patients, afin de préciser l'incidence de l'embolie pulmonaire, les caractéristiques clinico-radiologiques de l'embolie pulmonaire au cours de l'infection SARS COV 2 et identifier ses facteurs de risques.

II-Généralités :

1. Aspect épidémiologique :

- Le 31 décembre 2019, les autorités sanitaires de la ville de Wuhan en Chine, ont signalé 27 cas groupés de pneumonie d'étiologie inconnue, dont 7 cas graves.

Les autorités chinoises ont relié ces cas groupés à un nouveau coronavirus : 2019-nCoV.

Le 20 janvier 2020, les autorités sanitaires chinoises et l'OMS ont rapporté une transmission interhumaine du nouveau virus à Wuhan.

Au 29 janvier 2020, un total de 6072 cas positifs au 2019-nCoV a été enregistré, dont 6002 en Chine, soit 98,8% des cas. Le reste des cas a été enregistré dans plusieurs pays du monde selon la distribution suivante :

- o En Asie : 6002 en Chine, 14 en Thaïlande, 8 en Corée du Sud, 7 au Japon, 7 en Malaisie, 7 à Singapour, 2 au Vietnam, 1 au Népal, 1 au Cambodge et 1 aux Émirats Arabes Unis ;
- o En Europe : 4 en France et 4 en Allemagne ;
- o En Amérique : 5 aux États Unis et 3 au Canada ;
- o En Océanie : 5 en Australie.

Cent trente-deux (132) **décès** ont été enregistrés, dont 125 à Wuhan, 2 à Henan, 1 à Shanghai, Pékin, Hainan, Heilongjiang, Hebei, et Shanghai.

L'OMS avait déclaré, le 9 janvier 2020, que la Chine disposait de grandes capacités et des ressources suffisantes et efficaces pour gérer toute flambée épidémique.

Le 23 janvier 2020, le comité d'urgence de l'OMS s'est réuni et l'OMS a conclu que cette épidémie ne constituait pas une Urgence de Santé Publique de Portée

Internationale (USPPI). Cependant, l'OMS considère que le risque de propagation du 2019-nCoV est **très élevé en Chine et élevé au niveau international** ;

L'OMS n'a recommandé aucune mesure spécifique aux voyageurs et déconseille toute restriction de voyage ou de commerce avec la Chine sur la base des informations disponibles. Cependant, un certain nombre de pays voisins et ayant un grand flux de voyageurs en provenance de Wuhan ont instauré un dépistage aux points d'entrée.

Le 11 mars 2020, Profondément préoccupée à la fois par les niveaux alarmants de propagation et de sévérité de la maladie, l'OMS estime que la COVID-19 peut être qualifiée de pandémie.

Au moment de la rédaction de cette thèse (le 26 aout 2021), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a fait part de :

- Plus que 214 millions confirmés dans le monde,

Le Maroc a enregistré son 1^{er} cas importé le 2 mars 2020, totalisant depuis lors jusqu'à la date du 26 aout 2020 un nombre de 829 009, 18.435 guérisons et 12 017 décès.

2. Etiopathogénie :

- **Coronavirus SARS-CoV-2** : Les coronavirus infectent de nombreuses espèces animales, mais également l'homme.

– Classification et taxonomie :

- Les coronavirus appartiennent à la famille des Coronaviridae, qui comprend deux sous-familles, les Coronavirinae et les Torovirinae. Les Coronavirinae sont divisés en quatre genres, appelés Alpha-, Beta-, Gamma et Delta coronavirus. Le genre Beta coronavirus est lui-même subdivisé en quatre clades (A, B, C et D). Les coronavirus humains (HCoV) répertoriés en 2020 appartiennent aux Alpha- et aux Beta coronavirus (tableau 1) [12,13].

- Les analyses phylogénétiques ont montré que les chauves-souris et les rongeurs sont les réservoirs de la majorité des Alpha- et des Beta coronavirus, tandis que les oiseaux sont les principaux réservoirs des Gamma- et des Delta coronavirus. Depuis des milliers d'années, les coronavirus ont pu franchir les barrières d'espèces. Il existe un réservoir animal large, notamment chez les mammifères (camélidés, civettes, bovins, etc.) qui peuvent jouer le rôle d'hôtes intermédiaires et d'adaptation à ces virus afin qu'ils infectent ensuite plus efficacement l'homme. Ainsi, des coronavirus ont pu émerger comme pathogènes dans l'espèce humaine [14]. Actuellement, sept coronavirus sont capables d'infecter l'homme. Quatre sont ubiquitaires et responsables d'infections respiratoires hautes et basses (HCoV), peu sévères en général chez les individus immunocompétents. Deux autres, très pathogènes, ont émergé plus récemment : en 2003, le SARS-CoV associé à un syndrome respiratoire aigu sévère et, en 2012, le Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus (MERS-CoV), provoquant le syndrome respiratoire du Moyen-Orient.
- Fin 2019, le SARSCoV-2 est apparu en Chine puis s'est répandu dans le monde entier. Il s'agit d'un Beta coronavirus (clade B), comme le SARS-CoV (tableau 1). Toutefois, des analyses phylogénétiques récentes ont montré que le SARS-CoV-2 serait plus proche des SARS-like CoV de chauves-souris que des SARS-CoV [15].

Tableau 1. Classification des sept coronavirus humains et année de leur identification.	
Alphacoronavirus	Betacoronavirus
HCoV-229E (1966)	Clade A
HCoV-OC43 (1967) HCoV-HKU1 (2005)	
HCoV-NL63 (2004)	
Clade B SARS-CoV-2 (2019)	SARS-CoV (2003)
Clade C	MERS-CoV (2012)

2.1- Structure du virus et organisation génomique :

- Les coronavirus sont des virus enveloppés, plutôt sphériques, d'un diamètre compris entre 80 et 200 nm. Les protéines S (spike) forment une large couronne à leur surface, d'où le préfixe latin corona. Les protéines N, étroitement liées à l'acide ribonucléique (ARN) génomique, forment la nucléocapside. Les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe (figure 1) [12].
- Le génome des coronavirus est de grande taille, environ 30 kb. Il s'agit d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, de polarité positive. Le génome comprend deux régions non codantes en 5' et en 3'. La partie codante est divisée en plusieurs parties. Les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions chevauchantes, Open Reading Frame (ORF)1a et ORF1b, codant le complexe de réplication-transcription, dont le (RdRp) qui code l'ARN polymérase ARNdépendante. Le dernier tiers du génome code les protéines de structure (S, E, M, N) et des protéines non structurales variables selon les espèces de coronavirus (figure 1) [16].
- Les coronavirus présentent une grande diversité génétique liée à la plasticité de leur génome. Ainsi, au cours de leur évolution, ils ont pu acquérir un certain nombre de gènes codant des protéines leur permettant d'enrichir leur potentiel d'adaptation. Cette diversité génétique est liée à plusieurs facteurs : apparition et sélection de mutations lors de la réplication du génome ARN, insertions ou délétions ayant pour conséquence une modification des régions codantes, recombinaisons facilitées par la nature discontinue de la transcription du génome, présence de quasi-espèces. La région du génome qui subit la plus forte sélection est le gène codant la protéine de surface S qui s'attache au récepteur cellulaire et qui est l'épitope des anticorps neutralisants [13,14].

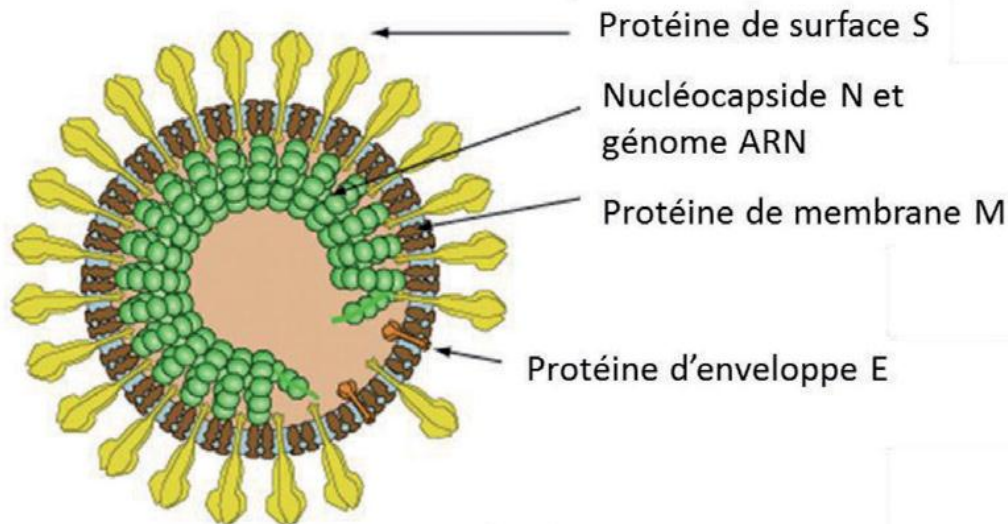


Figure 1 : Structure du SARS-CoV-2.

2.2-Voies de transmission :

Cette partie décrit brièvement les modes de transmission possibles pour le SARS-CoV-2

A- Transmission par contact et gouttelettes

Le SARS-CoV-2 peut se transmettre par contact direct, indirect ou étroit avec une personne contaminée par le biais de sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires ou par des gouttelettes respiratoires [17-27].

Les gouttelettes respiratoires ont un diamètre $>5-10 \mu\text{m}$ tandis que les gouttelettes dont le diamètre est $<5\mu\text{m}$ sont appelées noyaux de gouttelettes ou aérosols. [26] La transmission des gouttelettes respiratoires peut se produire lorsqu'une personne est en contact étroit (moins d'1 mètre) avec une personne infectée qui présente des symptômes respiratoires (par exemple toux ou éternuements) ou qui parle ou chante ; dans ces circonstances, il est possible que des gouttelettes respiratoires contenant le virus atteignent la bouche, le nez ou les yeux d'une personne sensible et entraînent une infection. La transmission indirecte impliquant un contact d'un hôte sensible avec un objet ou une surface infecté(e) peut également être possible.

B – Transmission aérienne

La transmission aérienne se définit comme la propagation d'un agent infectieux due à la dissémination de noyaux de gouttelettes (aérosols) qui restent infectieux lorsqu'ils sont suspendus dans l'air sur de longues distances et pendant longtemps.

[27] La transmission aérienne du SARS-CoV-2 peut se produire au cours d'interventions médicales qui génèrent des aérosols (« actes générant des aérosols »).

[28]

La physique de l'air expiré et la physique des flux ont permis de formuler des hypothèses sur les mécanismes possibles de transmission du SARS-CoV-2 par les aérosols. [29–31]. Ces théories suggèrent que :

1) un certain nombre de gouttelettes respiratoires produisent des aérosols microscopiques ($< 5 \mu\text{m}$) par évaporation ;

2) le fait de respirer et de parler normalement entraîne l'expulsion d'aérosols.

Ainsi, une personne sensible pourrait inhaler des aérosols et être infectée si les aérosols contiennent le virus en quantité suffisante pour provoquer l'infection. Cependant, on ne connaît pas la proportion de noyaux de gouttelettes expirés ou de gouttelettes respiratoires qui s'évaporent pour générer des aérosols, ni la dose infectieuse de SARS-CoV-2 viable nécessaire pour provoquer l'infection chez une autre personne, mais elles ont été étudiées pour d'autres virus respiratoires. [32]

Une étude expérimentale a permis de déterminer la quantité de gouttelettes de différentes tailles qui restent en suspension dans l'air lorsque l'on parle normalement. Cependant, les auteurs reconnaissent que cela repose sur l'hypothèse de l'action indépendante, qui n'a pas été validée pour l'homme et le SARS-CoV-2. [33]

Un autre modèle expérimental récent a révélé que des personnes en bonne santé peuvent produire des aérosols en toussant et en parlant [34] , et un autre suggérait que le taux d'émission de particules pendant la parole était très variable

selon les individus, avec une augmentation des taux corrélée à l'amplitude accrue de la vocalisation. [35] À ce jour, la transmission du SARS-CoV-2 par ce type de voie aérosol n'a pas été démontrée ; beaucoup plus de recherches sont nécessaires étant donné les implications possibles d'une telle voie de transmission.

Lors d'études expérimentales, des aérosols d'échantillons infectieux ont été créés à l'aide de nébuliseurs à jet haute puissance dans des conditions contrôlées de laboratoire. Ces études ont révélé la présence d'ARN du virus SARS-CoV-2 dans des aérosols pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 heures dans une étude [36] et 16 heures dans une autre, qui a également trouvé un virus viable capable de se répliquer. [37]. Ces résultats provenaient d'aérosols induits de manière expérimentale qui ne reflètent pas les conditions normales de la toux humaine.

Des études menées dans des établissements de soins de santé où des patients symptomatiques ont été pris en charge, mais où aucun acte générant des aérosols n'était effectué, ont mis en évidence la présence d'ARN du SARS-CoV-2 dans des échantillons d'air [38-43] , tandis que d'autres enquêtes similaires dans des établissements de santé et des établissements non médicaux n'ont détecté aucun ARN du virus ; aucune étude n'a trouvé de virus viable dans les échantillons d'air. [44-51] Dans les échantillons où l'ARN de SARS-CoV-2 a été trouvé, la quantité était extrêmement faible dans de grands volumes d'air et une étude ayant révélé la présence d'ARN de SARS-CoV-2 dans les échantillons d'air indiquait qu'il n'était pas possible d'identifier un virus viable. [52] La détection de l'ARN à l'aide de dosages par réaction polymérisation en chaîne par transcriptase inverse (RT-PCR) n'est pas nécessairement révélatrice d'un virus (viable) capable de se répliquer et d'infecter et qui pourrait se transmettre et provoquer une infection. [53]

De récents rapports cliniques d'agents de santé exposés à des cas indicateurs de COVID-19, sans actes générant des aérosols, indiquent qu'aucune transmission nosocomiale n'a été rapportée lorsque des précautions contre le contact et les

gouttelettes étaient prises de manière appropriée, y compris le port de masques médicaux comme élément de l'équipement de protection individuelle (EPI). [54–55] Ces observations laissent penser que la transmission par aérosols n'a pas eu lieu dans ce contexte.

En dehors des établissements médicaux, certains rapports d'épidémie relatifs aux espaces intérieurs bondés [56] ont suggéré la possibilité d'une transmission par aérosol, combinée à la transmission par gouttelettes, par exemple, dans les salles de chorale [57], dans les restaurants [58] ou dans les cours de fitness. [59] Dans ces conditions, la transmission par aérosols à courte portée, en particulier dans des endroits intérieurs spécifiques, tels que des espaces surpeuplés et insuffisamment ventilés pendant une période prolongée avec des personnes infectées, ne peut être exclue. De plus, les conditions de contact étroit de ces clusters peuvent avoir facilité la transmission d'un petit nombre de cas à de nombreuses autres personnes (par ex., événement de super-propagation), surtout si l'hygiène des mains n'a pas été respectée et que les masques n'ont pas été utilisés lorsque la distanciation physique n'était pas maintenue. [60]

C- Transmission par des surfaces infectées

Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par des personnes infectées peuvent contaminer les surfaces et les objets. Le virus viable du SARS-CoV-2 et/ou l'ARN détecté par RT-PCR peuvent être trouvés sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, en fonction du milieu ambiant (y compris la température et l'humidité) et du type de surface, en particulier à forte concentration dans les établissements de soins de santé où les patients de COVID-19 sont traités [36,38,39,41,43,46,48,51,60,61]. Par conséquent, la transmission peut également se produire indirectement en touchant des surfaces dans l'environnement immédiat ou des objets contaminés par le virus d'une personne infectée (p. ex. stéthoscope ou thermomètre), puis en se touchant la bouche, du nez ou les yeux.

Malgré des éléments concordants quant à la contamination des surfaces par le SARS-CoV-2 et la survie du virus sur certaines surfaces, il n'existe aucun rapport précis ayant démontré directement la transmission par des surfaces infectées. Souvent les personnes qui touchent des surfaces potentiellement infectieuses ont également un contact étroit avec une personne infectieuse, ce qui rend difficile la distinction entre la transmission par gouttelettes respiratoires et la transmission par des surfaces infectées.

Toutefois, la transmission par des surfaces infectées est considérée comme un mode de transmission probable pour le SARS-CoV-2, compte tenu des conclusions concordantes sur la contamination de l'environnement à proximité des cas infectés et du fait que d'autres coronavirus et virus respiratoires peuvent se transmettre de cette façon.

D- Autres modes de transmission

L'ARN de SARS-CoV-2 a également été détecté dans d'autres échantillons biologiques, y compris l'urine et les matières fécales de certains patients. [62]. Une étude a trouvé du SARS-CoV-2 viable dans l'urine d'un patient. [63] Trois études ont mis en culture le SARS-CoV-2 à partir d'échantillons de selles. [64,65] Mais pour l'heure, aucun rapport sur la transmission du SARS-CoV-2 par des matières fécales ou de l'urine n'a été publié.

Certaines études ont mis en évidence la présence d'ARN du SARS-CoV-2 dans le plasma ou le sérum et indiqué que le virus pouvait se répliquer dans les cellules sanguines. Cependant, le rôle de la transmission par le sang reste incertain et les faibles titres de virus dans le plasma et le sérum laissent à penser que le risque de transmission par cette voie peut être faible. [66] À l'heure actuelle, bien que les données restent limitées, il n'y a aucune preuve de transmission intra-utérine du SARS-CoV-2 des femmes enceintes infectées au fœtus. L'OMS a récemment publié un document d'information scientifique sur l'allaitement maternel et la COVID-19. [67]

Ce document explique que des fragments d'ARN viral ont été découverts par RT-PCR dans quelques échantillons de lait maternel de mères infectées par le SARS-CoV-2. Toutefois les études visant à isoler le virus n'ont trouvé aucun virus viable. La transmission du SARS-CoV-2 de la mère à l'enfant nécessiterait que le virus répliquatif et infectieux du lait maternel puisse atteindre les sites cibles du nourrisson et parvienne à surmonter ses systèmes de défense. L'OMS recommande que les mères présentant une COVID-19 confirmée ou présumée soient encouragées à commencer ou à continuer l'allaitement. [68]

Outre les investigations sur le(s) hôte(s) intermédiaire(s) possible(s) du SARS-CoV-2, un certain nombre d'études sont en cours pour mieux comprendre la sensibilité du SARS-CoV-2 chez différentes espèces animales. Les données actuelles suggèrent que les humains infectés par le SARS-CoV-2 peuvent infecter d'autres mammifères, y compris les chiens [71], les chats [72].et les visons d'élevage. Toutefois, on ignore encore si ces mammifères infectés présentent un risque important de transmission à l'homme.

2.3- Pénétration du virus dans la cellule hôte :

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une metalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte [73,74] (figure 2). Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire [75,76]. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) [77]. Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine [78] permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale [79] et pourrait majorer le potentiel infectant du virus [80].

De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro [81].

2-4 Cycle de réplication :

Le cycle de réplication des coronavirus a été largement étudié. Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux poly-protéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication [74,76]. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales [75].

La connaissance du cycle viral permet de déterminer les cibles thérapeutiques inhibant sa réplication. Nous proposons ici un bref tour d'horizon des principales stratégies antivirales proposées aujourd'hui comme traitement potentiel de la COVID-19.

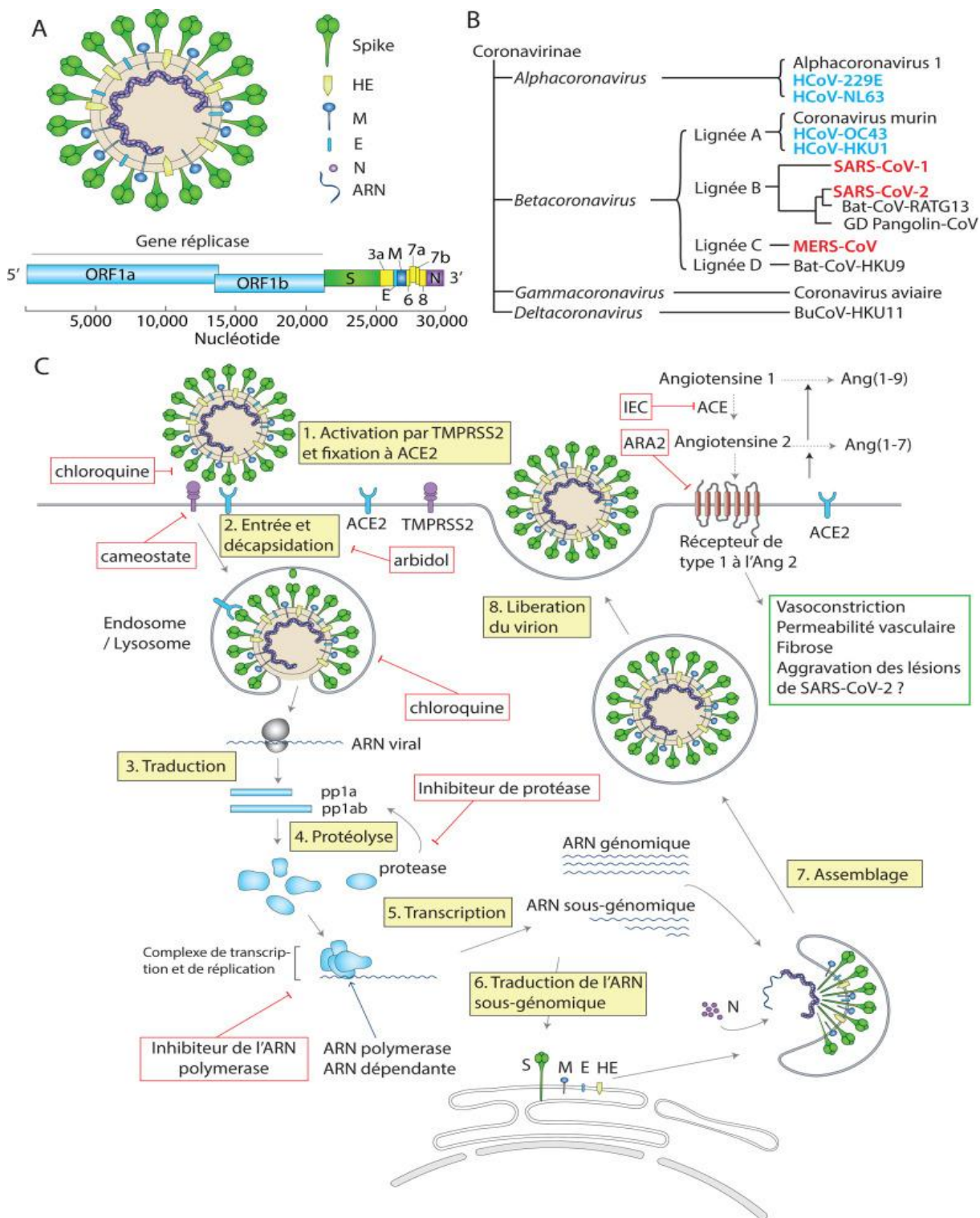


Figure 2 Phylogénie, structure et réplication du SARS-CoV-2

3- Réponse immunitaire :

3.1-MISE EN JEU DE L'IMMUNITE ANTI-VIRALE

Comme pour toutes les maladies infectieuses, l'immunité de l'hôte a un rôle à la fois dans la lutte contre l'invasion du corps par le pathogène mais aussi dans l'installation de dégâts plus ou moins graves au niveau des organes. Pour le COVID-19, la réponse immune contre le virus conditionne le phénotype clinique du patient. Cliniquement le COVID-19 peut se présenter sous des formes allant des plus bénignes aux plus graves : du portage asymptomatique, à la pneumonie interstitielle, au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), à la défaillance multi-viscérale et au décès. Une fois le virus pénètre dans l'organisme, il va être confronté d'abord aux mécanismes effecteurs de l'immunité innée qui limitent la dissémination avant la mise en place de la réponse adaptative. A l'entrée au niveau de la cellule cible, la réplication virale intracellulaire commence. Des taux importants d'ARN viral sont alors présents dans le cytoplasme et vont être détectés et reconnus par des récepteurs de l'immunité innée tels que les Toll-like (TLR) 7, 8 et le RIG-1 (gène inductible par l'acide rétinoïque-1). Cette reconnaissance induit alors la production d'Interféron (IFN) de type I qui joue un rôle important dans la résistance à l'infection, l'inhibition de la réplication virale et aussi la production d'une série de médiateurs pro-inflammatoires : le TNF, l'IL1, l'IL6, l'IL8 et le MIP1 (protéines inflammatoires des macrophages de type 1).

Environ une semaine après le contagion, la réponse adaptative démarre grâce à l'activation des lymphocytes T spécifiques CD4 et CD8 par les cellules présentatrices de l'antigène représentées essentiellement par les cellules dendritiques. Cette réponse adaptative est toujours mixte et associe des effecteurs cellulaires notamment la différenciation de cellules TCD4, effecteurs, TCD8 cytotoxiques et la production d'anticorps spécifiques. Cependant, la réponse cellulaire de type TH1 est

prépondérante et médiée par les lymphocytes TCD8 qui sont les effecteurs majeurs de la réponse adaptative antivirale. Ils détruisent les cellules infectées par apoptose. Quant aux lymphocytes TCD4, leur rôle principal est la production de cytokines. Le dernier acteur est le lymphocyte B qui va produire des anticorps spécifiques des antigènes viraux.

3.2-PARTICULARITES DE LA REPOSE IMMUNE DANS LES FORMES GRAVES DE COVID-19

Plusieurs études chez des malades qui présentent des formes graves de COVID-19 ont révélées la présence des taux sanguins élevés d'interleukines 6, 2, 7 et 10, de G-CSF, de TNF alpha [82, 83]. Ces observations sont en faveur de la survenue d'une orage cytokinique. En effet dans le contexte des coronavirus émergents de ces dernières années, les études ont montré que l'infection par le SARS-CoV-1 pouvait entraîner une production massive d'interleukine 6, de TNF alpha et d'interleukine 12, et celle par le MERS-CoV, la production d'interleukines 6, 1 bêta et 8 [83].

- orage cytokinique : orage cytokinique ou le choc cytokinique est une augmentation soudaine des taux circulants de cytokines (CK) pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF, INF γ). Il s'agit d'un déséquilibre entre des CK pro-inflammatoires et anti inflammatoires. La production de cytokines est à la fois excessive et auto-entretenu. Cet orage constitue une réponse inadaptée, nocive et généralement mortelle sans traitement approprié dont le protagoniste est l'élévation importante du taux d'IL-6 [83]. C'est un facteur important qui provoque une exacerbation de la maladie COVID-19 ou même le décès du patient. Dans l'ensemble, les patients atteints de formes graves de COVID-19 avec un orage de cytokines présentent une lymphopénie et parfois une atrophie des tissus lymphatiques, à savoir les ganglions lymphatiques et la rate [82]. Cela est similaire au tableau d'hémophagocytose lymphohistiocytaires (HLH) où la tempête cytokinique est associée [84, 85]. L'IL-6 est une glycoprotéine

sécrétée de 26 kDa qui comporte 212 acides aminés constituant quatre chaînes alpha. Ubiquitaire, sa production est assurée par des types cellulaires très variés, comme les lymphocytes T, les lymphocytes B, les monocytes, les macrophages, les cellules mésangiales, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les kératinocytes et diverses cellules tumorales. Les principaux activateurs de la synthèse de l'IL-6 sont l'IL-1 β et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α), mais Il existe d'autres activateurs, tels que les Toll-like receptors (TLR). Au stade précoce de l'inflammation, l'IL-6 est produite par les monocytes et les macrophages stimulés par les TLR. L'IL-6 exerce son effet biologique en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques : IL6-R. Cette fixation active des seconds messagers intracellulaires qui vont enclencher une cascade biochimique aboutissant à l'effet spécifique de la cytokine. Le récepteur spécifique de l'IL-6 (IL-6R) existe sous deux formes: soluble et membranaire. Ce récepteur est un hétérodimère constitué par une chaîne de 80 kDa spécifique (IL-6R α) et une chaîne transmembranaire de 130 kDa (gp130) responsable de la transduction du signal. L'IL-6 se fixe d'abord sur la chaîne α , ce qui favorise l'interaction de l'IL-6R α avec la gp130. La dimérisation du complexe « IL-6 IL-6R α -gp130 » permet la transduction d'un signal via la gp130 qui active Jak1 puis STAT3 (Figure 3) avec comme conséquence l'expression de gènes importants dans l'inflammation et la migration lymphocytaire [86].

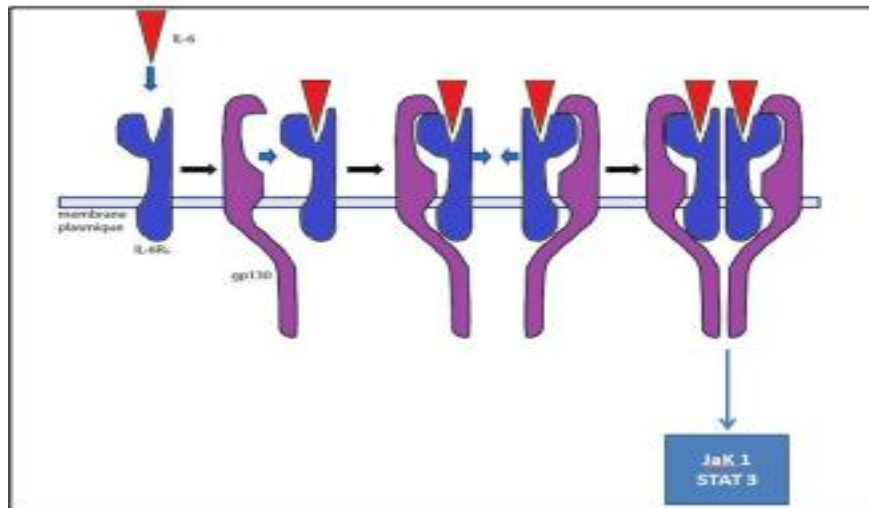


Figure 3 : représentation de la voie de signalisation classique de l'IL6 [86]

L'Interleukine-6 joue un rôle central dans l'inflammation. Elle est le principal inducteur de la synthèse des protéines de la phase aiguë telles que la protéine C réactive (CRP), fibrinogène, ferritine, sérum amyloïde A (SAA). Il a également été montré très tôt que l'IL-6 induit la différenciation de précurseurs myéloïdes et stimule la production d'anticorps par les lymphocytes B. À côté de ces différentes activités, l'action de l'IL-6 sur d'autres populations cellulaires comme les lymphocytes T a été décrite. En effet, il a été montré que l'IL-6 pouvait stimuler la prolifération et la différenciation des lymphocytes T cytotoxiques en induisant la production d'IL-2 et de son récepteur [86]. Devant l'implication de l'IL-6 dans la pathogénèse de la maladie COVID-19, le traitement par le Tocilizumab (inhibiteur du récepteur de l'IL-6) a été proposé dans le traitement des formes graves ou critiques de COVID-19 avec des résultats cliniques très prometteurs [87].

- Rôle des anticorps Un autre facteur a été évoqué dans le développement des dommages aux organes qui est la production précoce d'anticorps neutralisants contre les coronavirus. Il a été démontré que le développement des anticorps favorise des réponses inflammatoires induites par le dépôt de complexes immuns dans les zones de turbulence vasculaire. Ce qui contribue aux dommages des tissus et organes et

même au développement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) par le biais de l'activation des cellules du système immunitaire et des protéines du complément (Figure 4) [88, 89, 90]. En effet, un sous-ensemble de patients COVID-19 aurait développé des lésions vasculaires inflammatoires, une occlusion des vaisseaux sanguins et des infarctus. Des rapports histopathologiques tissulaires ont montré des aspects de vascularites induites par les complexes immuns, notamment une infiltration de monocytes et de lymphocytes à l'intérieur et autour des vaisseaux sanguins, un épaississement des parois et une hémorragie focale [91, 92].

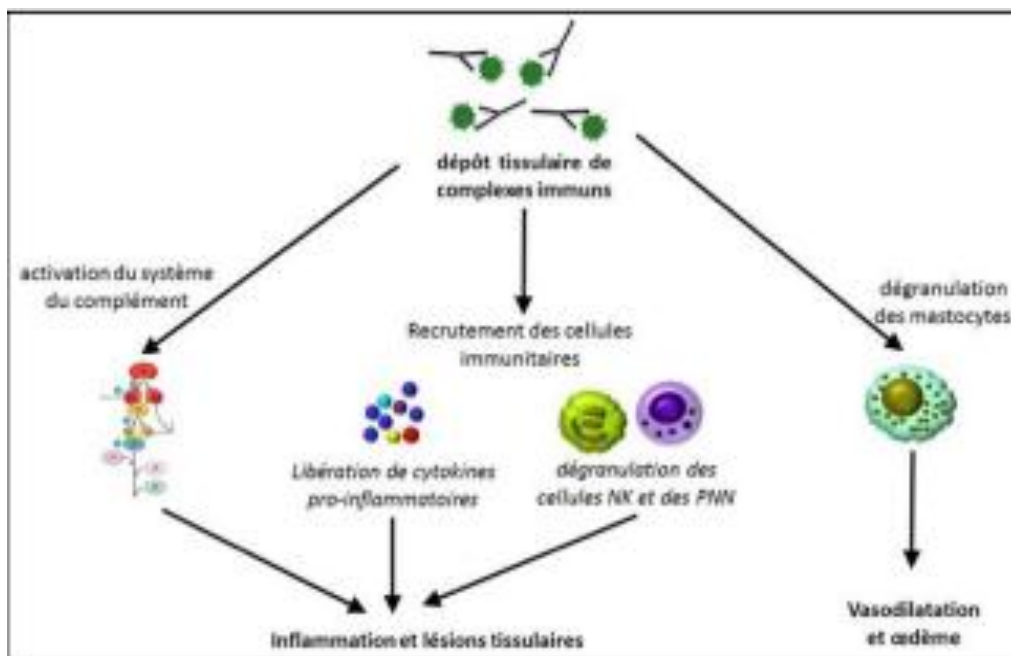


Figure 4 : Mécanismes inflammatoires dans la vascularite à complexes immuns lors du COVID-19 (adapté du [90])

3.3-ROLE DE LA GENETIQUE HUMAINE DANS LA REPONSE ANTI-SARS-COV-2 :

La majorité des malades présentant ces formes graves de COVID-19 sont des patients âgés de plus de 50 ou présentant des comorbidités. Cependant des sujets jeunes ont aussi développé des formes sévères de la maladie. Plusieurs chercheurs ont émis l'hypothèse que cette gravité serait en rapport avec une prédisposition génétique. Ils ont pu déterminer l'implication de certains gènes.

Les groupes sanguins : Une étude de la distribution des groupes sanguins chez des patients (N=2173) atteints de la maladie COVID-19, affirme que les individus appartenant au groupe sanguin A ont un risque supérieur de 20 % aux autres groupes de contracter le virus, à l'inverse de ceux du groupe O ont 33 % de risque en moins d'être touchés quels que soient leur âge et leur sexe [93]. Une précédente étude à propos du SARS-CoV avait déjà montré que l'association de la protéine S du virus avec le récepteur cellulaire ACE2, préalable à l'infection, est inhibée par l'anticorps anti-A [94].

Le système HLA : code pour un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6. Les antigènes HLA sont impliqués dans la reconnaissance des agents pathogènes par le système immunitaire. Des chercheurs américains ont constaté que, parmi 145 génotypes de HLA étudiés, l'allèle HLA-B*46:01 pourrait être associé à une forme sévère de Covid-19 alors que l'allèle HLA-B*15:03 pourrait permettre une meilleure protection aux individus porteurs de cet allèle [95].

Le gène ACE : Un lien étroit a été retrouvé entre le polymorphisme d'insertion/délétion du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et un risque moindre de développer des formes graves. Cet allèle explique aussi 38 pour cent de la variabilité de la prévalence de la maladie COVID-19 dans le monde [96].

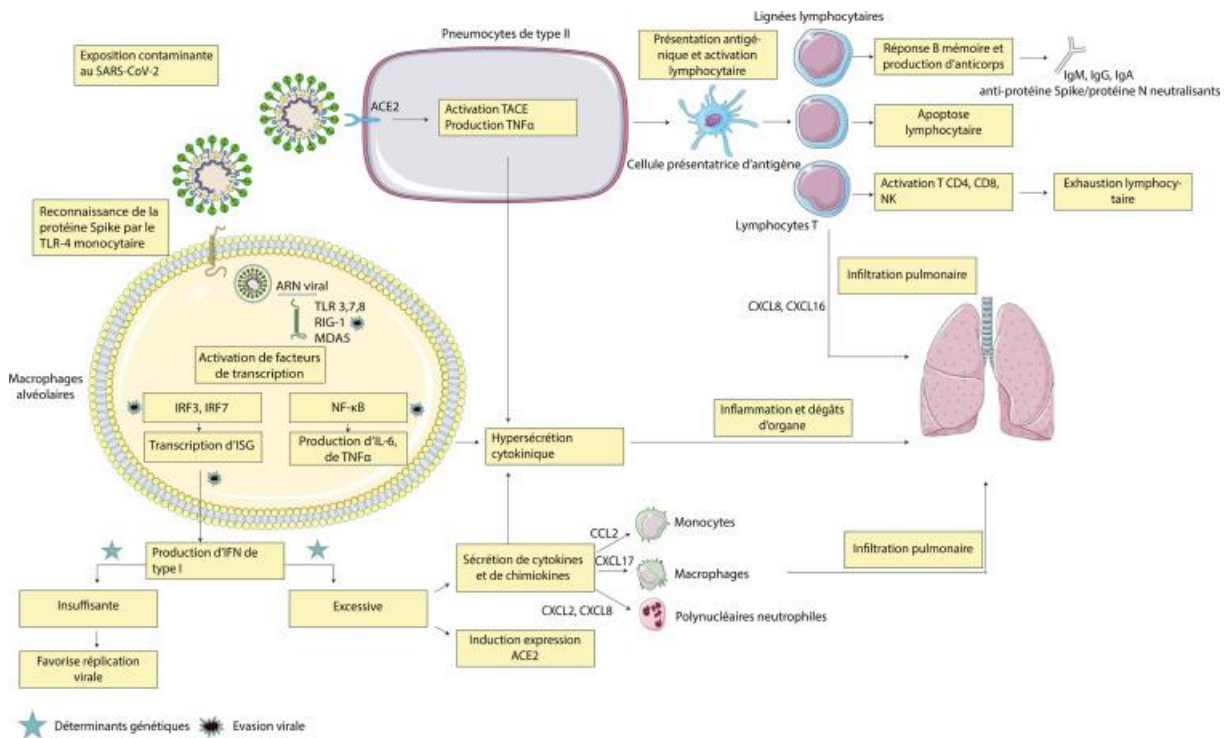


Figure 5 Mécanismes suspectées de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2

4-Physiopathologie de la Coagulopathie COVID-19 :

En plus des preuves cliniques de l'état d'hypercoagulabilité dans COVID-19, les tests de laboratoire ont également été compatibles avec un milieu pro-thrombotique tel qu'une augmentation des D-dimères, du fibrinogène, du facteur VIII (FVIII), du facteur von Willebrand (vWF), une diminution de l'antithrombine [97]. Alors que la maladie grave est connue pour provoquer un état d'hypercoagulabilité en raison de l'immobilisation, de la ventilation mécanique, des dispositifs d'accès veineux centraux et des carences nutritionnelles, COVID-19 semble provoquer un état d'hypercoagulabilité par le biais de mécanismes uniques au SRASCoV-2 .[98, 99] La relation causale bidirectionnelle entre inflammation et thrombose est bien établie [100]. COVID-19 provoque un état profondément pro-inflammatoire, comme en témoignent plusieurs rapports de niveaux élevés de protéine C réactive, de lactate déshydrogénase, de ferritine, d'interleukine-6 et de D-dimères [108]. IL-6 et les

niveaux de fibrinogène sont en corrélation les uns avec les autres chez les patients COVID-19, ce qui donne du crédit à l'idée de thrombose inflammatoire [99]. Les chercheurs pensent actuellement que l'événement déclenchant le cycle d'inflammation et de thrombose provient des alvéoles pulmonaires, où le SRAS-CoV-2 pénètre dans l'épithélium alvéolaire via le récepteur ACE2. Par conséquent, une réponse inflammatoire sévère est déclenchée ouvrant la voie à la thrombose par le biais de plusieurs mécanismes. Nous proposons les mécanismes suivants comme aspects physiopathologiques centraux de la thrombose inflammatoire causée par COVID-19 (Figure 6).

4.1-Coagulopathie intravasculaire localisée

- Tang et al. ont décrit un taux élevé (71,4%) de patients COVID-19 répondant aux critères de coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD) de l'ISTH [109]. Cependant, il manque jusqu'à présent des preuves claires d'une CIVD clinique manifeste dans le COVID-19. Il est possible que les anomalies biologiques notées soient le reflet d'une coagulopathie localisée dans le système vasculaire pulmonaire, résultant d'une inflammation alvéolaire sévère [110, 111]. La progression de ce processus vers la circulation systémique peut expliquer les complications micro-thrombotiques et la défaillance multi-viscérale qui s'ensuit. En fait, Ciceri et al proposent d'étiqueter toute cette physiopathologie en tant que syndrome thrombo-inflammatoire obstructif des vaisseaux pulmonaires[112] . Le groupe postule que, chez les individus prédisposés à des issues sévères, les lésions virales initiales survenant dans les alvéoles génèrent une inflammation et une thrombose pulmonaire microvasculaire locale. Ceci est suivi d'un dysfonctionnement endothélial plus généralisé et d'une thrombo-inflammation dans la microvascularisation du cerveau, des reins et d'autres organes conduisant à un état d'hypercoagulabilité et à une défaillance multi-viscérale.

4.2-Cytokines inflammatoires

Une libération excessive de cytokines est supposée provoquer la maladie grave observée chez les patients plus jeunes sans conditions préexistantes. Des taux sériques plus élevés de plusieurs cytokines et chimiokines inflammatoires ont été associés à une maladie grave et à la mort dans plusieurs études [113, 114-115]. Les profils de cytokines chez les patients atteints de COVID-19 sévère montrent une production accrue d'IL-6, d'IL-7, de TNF et de chimiokines inflammatoires telles que CCL2, CCL3 et le récepteur soluble de l'IL-2, un profil similaire à celui observé dans les syndromes de libération de cytokines, comme le syndrome d'activation des macrophages [116]. La libération excessive des cytokines contribue à la thrombose par de multiples mécanismes, notamment l'activation des monocytes, des neutrophiles et de l'endothélium, qui génèrent tous un état prothrombotique.

4.3-Activation et dysfonctionnement endothélial

Varga et al ont d'abord rapporté un dysfonctionnement endothélial dans plusieurs lits vasculaires sur des échantillons post mortem obtenus chez trois patients [117]. Dans la série de cas de 7 patients réalisée par Ackerman et al, les autopsies pulmonaires de patients COVID-19 ont montré une lésion endothéliale sévère avec présence de virus intracellulaire, ainsi qu'une thrombose généralisée avec microangiopathie [118]. De plus, des niveaux significativement élevés de VWF et de FVIII chez les patients COVID-19 suggèrent une activation endothéliale chez ces patients [119, 120]. L'activation ou le dysfonctionnement endothélial avec COVID-19 peut se produire par de multiples mécanismes. Cela inclut les cytokines inflammatoires générées dans l'interstitium pulmonaire, l'activation des composants du complément dans le sang, ou éventuellement, en conséquence directe de l'infection par le SRAS-CoV-2 des cellules endothéliales via le récepteur ACE2 [120]. Endothélite, à son tour, est un précurseur majeur de la thrombose. L'observation selon

laquelle le sexe masculin, l'obésité, l'hypertension et le diabète sont des facteurs de mauvais pronostic pour une maladie grave avec COVID-19 soutient davantage cette théorie en raison de la présence d'une dérégulation endothéliale au départ chez ces patients [117]. On ne sait pas si les anticorps anti-phospholipides (aPL) contribuent au dysfonctionnement et à l'activation endothéliaux dans COVID-19. Des anticorps anticardioline, des anticorps glycoprotéines -2 et un anticoagulant lupique positif ont tous été rapportés dans quelques études [122, 123, 124, 125]. Toutefois, la pertinence clinique de ces résultats reste à déterminer.

4.4-Phagocytes mononuclées (MNP)

Les monocytes et les macrophages sont supposés jouer un rôle crucial dans l'inflammation et la thrombose observées dans COVID-19. Liao et al ont démontré que les MNP représentent 80 % du liquide broncho-alvéolaire total des patients atteints d'une maladie COVID-19 sévère, contre 60 % et 40 % dans les cas bénins et les témoins sains, respectivement [128]. De plus, la composition des cellules était caractérisée par une abondance de macrophages inflammatoires dérivés des monocytes chez les patients atteints d'une maladie grave. Le liquide broncho-alvéolaire chez les patients sévères est riche en chimiokines qui recrutent puissamment les monocytes [129]. Il a été noté que les patients COVID-19 nécessitant une hospitalisation en soins intensifs présentaient une expansion significative des populations de monocytes CD14+, CD16+ produisant de l'IL-6 dans le sang périphérique [108, 141-142]. Dans une autre étude, les monocytes circulants ont montré une production soutenue de TNF- α et d'IL-6, un schéma qui diffère de la septicémie bactérienne ou grippale [143]. De même, les analyses post-mortem des patients positifs au COVID-19 ont révélé que les macrophages du tissu lymphoïde infectés par les particules virales du SRAS-CoV-2 exprimaient l'IL-6. De plus, la présence de macrophages IL-6+ était associée à une déplétion sévère des

lymphocytes du tissu lymphoïde [144]. Ces résultats suggèrent que COVID-19 est associé à un tableau clinique et de laboratoire similaire à celui du syndrome d'activation des macrophages (SAM). Cependant, il existe des caractéristiques distinctives présentes dans COVID-19, tels que des taux de fibrinogène plus élevés et une élévation moins prononcée de la ferritine et du dysfonctionnement hépatique par rapport à celle observée dans la SAM classique [145]. À l'heure actuelle, les mécanismes exacts par lesquels COVID-19 conduit à l'activation des monocytes et des macrophages restent flous. Cependant, l'ensemble de données suggère un rôle des MNP dans la génération de maladies graves, y compris éventuellement les séquelles prothrombotiques. Cela n'est pas surprenant étant donné que les monocytes activés régulent rapidement à la hausse l'expression du facteur tissulaire (TF). Cela déclenche la cascade de coagulation entraînant la production de thrombine qui à son tour conduit à la génération de thrombus, à l'activation des plaquettes et à l'amplification des voies pro-inflammatoires, principalement via la signalisation PAR [145].

4.5-Piégeage extracellulaires des neutrophiles (TNE)

Alors que les neutrophiles [146] et un rapport neutrophile-lymphocyte (NLR) élevé [147] ont été rapportés par de nombreuses études comme prédictifs de pires issues de la maladie, la contribution des piégeages extracellulaires des neutrophiles dans la physiopathologie de COVID-19 n'a été rapportée que récemment [147]. Les TNE sont impliquées dans le présage d'une pathogénicité dans une grande variété de troubles, y compris le SDRA associé à la grippe [148] et thrombo-inflammatoire [149, 150]. Yu et al rapportent des niveaux élevés de TNE sériques chez des patients positifs au COVID-19 hospitalisés et ventilés mécaniquement [147]. Conjuguées à la littérature liant les TNE aux maladies pulmonaires et à la thrombo-inflammation, ces données commencent à impliquer les TNE en tant que causes de lésions organiques, de thrombose généralisée et de mortalité observées dans l'infection au COVID-19.

4.6-Microangiopathie à médiation par le complément

Un nombre croissant de preuves suggère un rôle majeur pour l'activation du complément dérégulée dans le COVID-19 sévère [186]. Plusieurs séries d'examens post-mortem ont mis en évidence des signes de MAT, y compris des thrombus hyalins dans les petits vaisseaux des poumons et d'autres organes [153, 154]. L'un de ces rapports a démontré des résultats de biopsie pulmonaire et cutanée révélant une vasculopathie thrombogène pauci-inflammatoire avec dépôt de complément. Des chercheurs chinois ont observé une hyperactivation du complément chez les patients atteints de COVID-19, ainsi qu'une augmentation significative des taux plasmatiques de C5a dans les cas graves [155]. L'activation dérégulée du système du complément peut être un contributeur majeur à la tempête de cytokines, notamment par les effets pro-inflammatoires des anaphylatoxines C3a et C5a [156].

4.7-Système rénine-angiotensine dérégulé (SRA)

Bien que le dysfonctionnement du SRA soit connu pour jouer un rôle important dans le SDRA en général [157, 158], ce système est particulièrement important dans les infections à COVID-19 pour plusieurs raisons. Le SRAS-CoV2 utilise sa protéine Spike (S) et fusionne avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) située sur la membrane cellulaire des cellules humaines pour pénétrer dans les cellules. L'ACE2 est homologue à l'ACE, qui clive l'angiotensine I (ANGI) pour générer l'ANGII. L'ANGII se lie au récepteur de l'angiotensine de type I (AT1R) qui entraîne une vasoconstriction et une augmentation de la pression artérielle. L'inactivation de l'ANGII par l'ACE2 entraîne une vasodilatation. Inversement, l'ANGII régule également négativement l'ACE2 [159], qui est localisée sur les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires, les cellules épithéliales tubulaires rénales, les entérocytes de l'intestin grêle, les cellules endothéliales, les cardiomyocytes, les fibroblastes et les péricytes du cœur. Le SARS-CoV-2 a une affinité élevée pour l'ACE2, et la liaison du SARS-CoV-

2 entraîne la perte d'ACE2 en raison de l'internalisation du virus et de l'élimination de l'ACE2. Cette diminution de l'ACE2 entraîne une diminution de la dégradation de l'ANGII entraînant une liaison excessive de l'ANGII à l'AT1R et une augmentation des lésions pulmonaires [160]. Enfin, des études suggèrent que la liaison de l'ANGII à l'AT1R peut stimuler la libération d'IL-6, contribuant davantage au syndrome d'orage cytokinique typique d'une infection grave au COVID-19. À l'appui de cette hypothèse, les preuves montrant un risque accru de maladie grave chez les patients infectés par le SRAS-CoV ou la grippe H7N5 qui avaient des niveaux d'ANGII plus élevés [160, 161]. De plus, dans des études récentes sur des patients positifs au COVID-19, la charge virale et les lésions pulmonaires étaient directement corrélées aux taux plasmatiques d'ANGII [162]. En outre, COVID-19 semble générer de pires résultats chez les patients souffrant d'hypertension, de maladies cardiovasculaires et de diabète, qui sont tous associés à des niveaux de base réduits d'expression de l'ACE2 suggérant un déséquilibre des niveaux ACE/ACE2 [163, 164]. Il a été montré que l'ANGII induit l'expression du TF et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) par les cellules endothéliales via AT1R, conduisant à un état d'hypercoagulabilité [165, 166]. En plus des voies multiples décrites ci-dessus, contribuent probablement à l'état hyper-coagulable de COVID-19, et à la mortalité et à la morbidité qui en découlent. À l'heure actuelle, une enquête rapide sur les mécanismes moléculaires impliqués est essentielle afin de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et de diriger des interventions thérapeutiques appropriées.

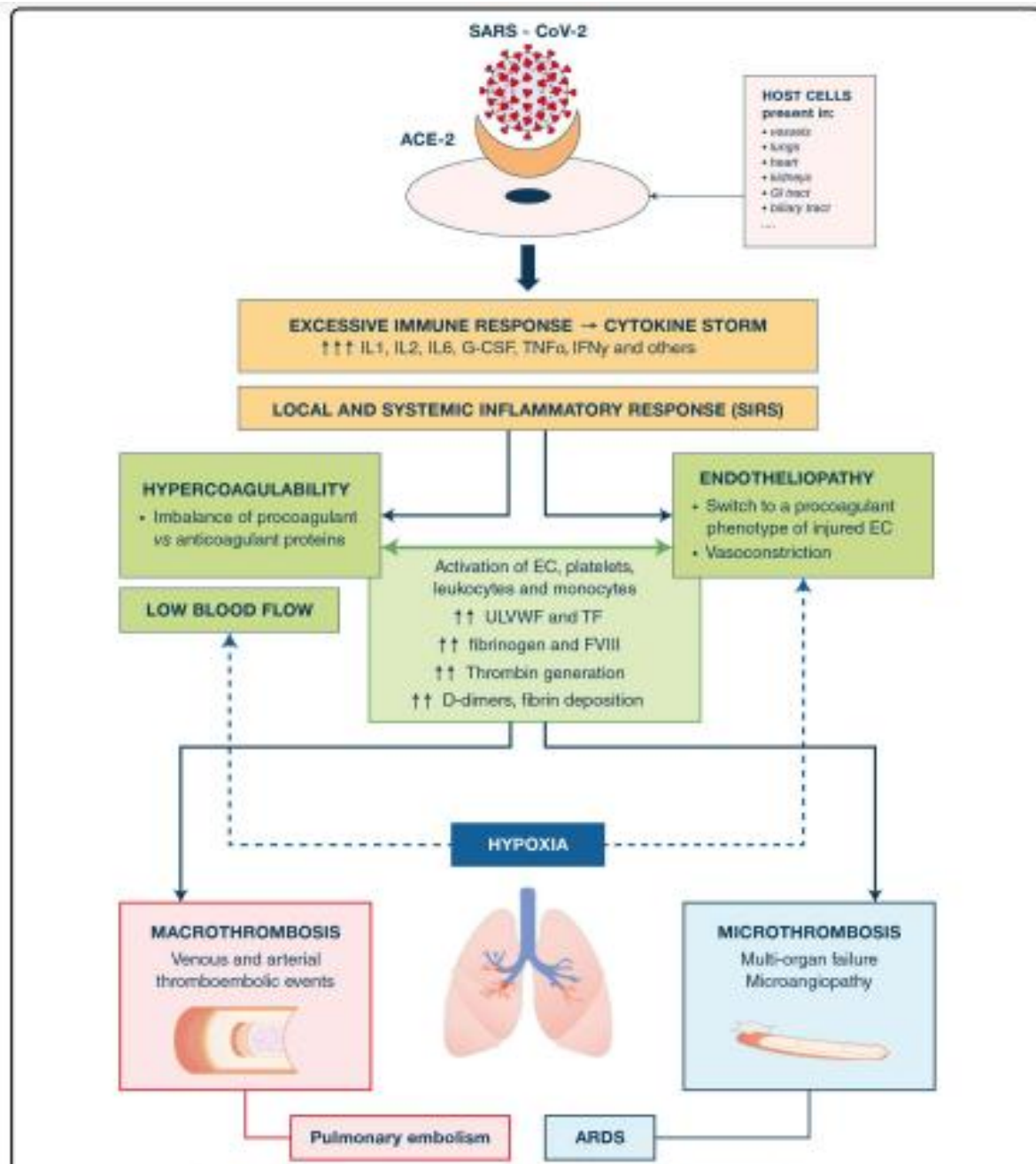


Figure 6 Physiopathologie de la thrombose chez les patients gravement malades atteints de COVID-19. La figure résume les étapes de la séquence physiopathologique thrombotique qui inclut consécutivement l'agression des cellules hôtes par le SARS-CoV-2, la cytokine induite par la réponse immunitaire excessive orage, la réponse inflammatoire locale et systémique responsable d'une endothéliopathie et d'un état d'hypercoagulabilité, conduisant à la fois à des et macro- et micro-thrombose. Les mécanismes physiopathologiques exacts conduisant à un dysfonctionnement vasculaire pulmonaire sévère et au SDRA ont pas été élucidé. SRAS-CoV-2 syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2, ACE-2 enzyme de conversion de l'angiotensine 2, GI gastro-intestinal, IL interleukine, facteur de stimulation des colonies de granulocytes G-CSF, facteur de nécrose tumorale TNF, interféron IFN, syndrome de réponse infammatoire systémique SIRS, Cellules endothéliales EC, facteur tissulaire TF, multimères du facteur von Willebrand , facteur VIII FVIII, syndrome de détresse respiratoire aiguë SDRA

4.8–Impact des anomalies de la numération globulaire

Le COVID-19 est associé à un effet significatif sur le système hématologique et hémostatique. Dans cette section, nous passerons en revue les données disponibles sur les paramètres hématologiques communs et leur signification pronostique. Tableau 2 pour un résumé des paramètres hématologiques de diverses études.

4.8.1–Nombre de neutrophiles

Bien que les premières études de Wuhan aient signalé une leucopénie chez des patients hospitalisés positifs au COVID-19, [113], [167] ; des séries ultérieures ont montré une tendance à une numération des neutrophiles plus élevée chez les patients qui ont dû être hospitalisés en soins intensifs (ANC 4,2 vs 2,6 $\times 10^9/L$, $p=0,17$)[167]. Ainsi, les patients nécessitant des soins en USI ont développé une neutrophilie pendant l'hospitalisation, avec un pic médian du nombre absolu de neutrophiles (NAN) de $11,6 \times 10^9/L$, comparé à $3,5 \times 10^9/L$ dans le groupe non-USI (valeur $P < 0,001$). De plus, dans une revue rétrospective de 25 patients décédés du COVID-19 à Wuhan, le nombre de neutrophiles a eu tendance à augmenter avant le décès dans 87,5% des cas [168] .

4.8.2–Nombre de lymphocytes

Le nombre de lymphocytes a attiré beaucoup d'attention chez les patients COVID-19 et les études rapportent systématiquement la présence de lymphopénie dans ce cadre. Dans la série du China Medical Treatment Expert Group for COVID-19, 83,2% avaient une lymphopénie à l'admission à l'hôpital [163]. Il est important de noter que la lymphopénie est un marqueur constant de mauvais pronostic. Ainsi, en comparant 109 patients décédés à Wuhan contre 116 patients qui se sont rétablis, les patients décédés ont présenté une diminution du nombre de lymphocytes (0,63 contre $1,0 \times 10^9/L$) et une diminution du pourcentage de lymphocytes [169]. Dans une étude de cohorte rétrospective de 191 patients avec 54 décès, le nombre de lymphocytes

était le plus bas au jour 7 du début de la maladie chez les survivants, puis s'est amélioré, alors qu'une lymphopénie sévère a été observée jusqu'au décès chez les non-survivants [170]. Wang et al. ont rapporté que les non-survivants ont développé une lymphopénie plus sévère au fil du temps [171]. La cytométrie en flux sur les lymphocytes du sang périphérique des patients COVID-19 nécessitant des soins en USI a montré des taux de CD45+, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ et CD16/56+ significativement plus faibles, sans inversion du rapport CD4/CD8 [167].

Fait intéressant, alors que le nombre de cellules T CD4+ et CD8+ était réduit, la proportion et le nombre de cellules B n'étaient pas affectés ou même augmentés chez la plupart des patients. De plus, la production d'IFN- γ par les cellules T CD4+ et non par les cellules T CD8+ ou les cellules NK avait tendance à être plus faible dans les cas graves. Enfin, les cellules CD8+T circulantes contenaient des concentrations élevées de granules cytotoxiques dont la perforine et la granulysine. Toutes ces données suggèrent un système immunitaire dérégulé avec une suractivation des cellules cytotoxiques CD8+T [172]. Les mécanismes potentiels de lymphocytopenie peuvent inclure une infection directe des lymphocytes par le virus, bien que la proportion de lymphocytes ACE2-positifs soit assez faible. [173, 174, 176].

4.8.3-Ratio neutrophiles/lymphocytes « NLR »

Il a été démontré que le NLR avait une signification pronostique dans le choc septique, la pancréatite, le cancer du pancréas et la bactériémie, entre autres maladies [177]. Une augmentation du nombre de neutrophiles dans le cadre d'une lymphopénie semble être un marqueur sensible de l'inflammation précoce et du stress physiologique [178-179]. Dans une étude portant sur 413 volontaires sains, le NLR moyen était de 1,65 (\pm 1,96 SD : 0,78-3,53) . Plusieurs études ont montré une relation entre un NLR élevé et une infection COVID-19 plus sévère. Un NLR accru à la présentation a une forte association avec une sévérité accrue de la maladie par rapport

aux patients sans maladie grave à la présentation. De plus, lorsque stratifié par NLR élevé ($> 3,13$) et l'âge > 50 ans, 50 % des patients avaient une maladie grave. De même, dans une autre analyse de 96 patients, Yang, et. Al. ont identifié que 46,1% des patients non sévères avec un NLR $> 3,3$ et un âge $> 49,5$ se transformeraient en cas sévères dans un délai moyen de 6,3 jours.[180] Dans une étude portant sur 301 patients, un NLR de 2,973 (ASC 0,7338, sensibilité 75,8 %, spécificité 66,8 %) était associée à la progression de la maladie [181]. Enfin, une méta-analyse de 5 études en Chine avec 828 patients, le NLR s'est avéré augmenter de manière significative chez les patients atteints d'une maladie grave (différence moyenne standardisée = 2,404, IC à 95 % - 0,98-3,82) [182]. Une augmentation du NLR était également associée à la TEV avec un NLR moyen de 9,5 (5,9-13) chez 33 patients ayant développé une TEV versus 5 (3,5-7,9) chez 165 patients sans TEV [183].

4.8.4-Plaquettes

Bien qu'une baisse significative de la numération plaquettaire n'ait pas été une caractéristique importante de la maladie, il existe certaines situations où la présence d'une thrombocytopenie de sévérité est reconnue comme un marqueur de pires résultats. La thrombocytopenie était plus prononcée chez les patients présentant une infection sévère avec une numération plaquettaire moyenne de $137 \times 10^9/L$ contre $172 \times 10^9/L$ chez les patients non sévères. (Tableau 2). Dans une revue rétrospective examinant spécifiquement la relation entre la thrombocytopenie et la mortalité de 1476 patients consécutifs à l'hôpital Jinyintan de Wuhan, une thrombocytopenie a été signalée chez 20,7 % des patients, en utilisant un seuil de $125 \times 10^9/L$. 72,7% des non-survivants avaient $< 50 \times 10^9/L$ avec un taux de mortalité de 92,1 %. Le taux de mortalité était de 61,2% dans le groupe de patients avec une numération plaquettaire comprise entre $50-100 \times 10^9/L$. Dans l'ensemble, la majorité des patients semblent avoir une thrombocytopenie légère, qui est plus prononcée en cas d'infection grave.

À l'heure actuelle, il n'est pas clair si une diminution de la numération plaquettaire reflète une CIVD plus sévère et une consommation accrue ou une interaction plaquettaire-virale directe [184]. De multiples mécanismes sont possibles pour la thrombocytopénie induite par une infection virale. Ceux-ci incluent le développement d'auto-anticorps et de complexes immuns médiateurs de la clairance ; infection directe des cellules souches/progénitrices hématopoïétiques et de la lignée mégacaryocytaire via CD13 ou CD66a entraînant une diminution de la production de plaquettes ; et l'activation pathologique de la voie de coagulation et la consommation de plaquettes [185, 186].

4.8.5-Hémoglobine

Aucune anomalie significative n'a été décrite concernant les globules rouges et l'anémie. Il y a eu une tendance à l'aggravation de l'anémie chez les patients atteints d'une maladie plus grave, [167] avec un taux d'hémoglobine (Hgb) médian de 13,2 g/dL chez les patients nécessitant une USI versus 14,2 g/dL chez les patients non USI ($p=0,07$), et la majorité des patients présentaient un taux d'Hb normal. Sur 1099 patients avec COVID-19 confirmé en Chine, l'Hgb médiane était de 13,5 g/dL chez les patients non sévères et de 12,8 g/dL chez les patients sévères [197]. Cependant, cette tendance n'a pas été appréciée dans une revue de 393 patients nécessitant ou non une ventilation invasive à New York [177]. (Tableau 2) pour un examen des niveaux médians de Hgb rapportés dans les diverses études.

Tableau 2 . Résumé de la littérature sur l'impact des paramètres hématologiques courants sur la gravité de la maladie dans COVID-19.

LAB	Emplacement (Référence)	N (total, Non-Sévère/ Sévère)	Non Sévère	Sévère	valeur P
Globule blanc Compter (×10 ⁹ /L) Médiane (IQR)	Chine (Guan, et.al NEJM)	1099, 926/174	4,9 (3,8– 6.0)	3,7 (3,0– 6.2)	NR
	Wuhan, Chine (Qin, et. al. Clin Inf Disease)	452, 166/286	4,9 (3,7– 6.1)	5,6 (4,3– 8.4)	<0.001
	Chine (Wang et.al. JAMA)	138, 102/36	4.3 (3.3-5.4)*	6,6 (3,6-9.8)*	0,003
	Shanghai, Chine (Wu, et.al. Jama)	201, 117/84	5.02 (3,37 - 7.18)†	8.32 (5.07- 11.20)†	<0.001
	Wuhan, Chine (Chen, et.al. BMJ)	247, 161/113	5,0 (3,7- 6.3)‡	10.2 (6.2- 13.6)‡	NR
	Wuhan, Chine (Zhou, et al.)	191, 137/54	5.2 (4,3– 7.7)‡	9,8 (6,9– 13.9)‡	<0.0001
Nombre de neutrophiles (×10 ⁹ /L) Médiane (IQR)	Wuhan, Chine (Qin, et. al. Clin Inf Disease)	452, 166/286	3.2 (2.1– 4.4)	4,3 (2,9– 7.0)	<0.001
	Chine (Wang et.al. JAMA)	138, 102/36	2,7 (1,9- 3.9)*	4,6 (2,6- 7.9)*	<0.001
	Shanghai, Chine (Wu, et.al. Jama)	201, 117/84	3.06 (2.03- 5.56)†	7.04 (3,98- 10.12)†	<0.001
	Wuhan, Chine (Chen, et.al. BMJ)	247, 161/113	3.2 (2.4- 4.5)‡	9,0 (5,4- 12.7)‡	NR

Lymphocyte Compter (×10 ⁹ /L) Médiane (IQR)	Chine (Guan, et.al NEJM)	1099, 926/174	1,0 (0,8– 1.4)	0,8 (0,6– 1.0)	NR
	Wuhan, Chine (Qin, et. al. Clin Inf Disease)	452, 166/286	1,0 (0,7– 1.3)	0,8 (0,6– 1.1)	<0.001
	Chine (Wang et.al. JAMA)	138, 102/36	0,9 (0,6-1.2)*	0,8 (0,5-0,9)*	0,03
	Shanghai, Chine (Wu, et.al. Jama)	201, 117/84	1.08 (0,72-1.45)†	0,67 (0,49-0,99)†	<0.001
	Wuhan, Chine (Chen, et.al. BMJ)	247, 161/113	1,0 (0,7-1.4)‡	0,6 (0,4-0,7)‡	NR
	Wuhan, Chine (Zhou, et al.)	191, 137/54	1,1 (0,8– 1.5)‡	0,6 (0,5– 0,8)‡	<0.0001
Neutrophil/Lymp hocyte Ratio Median (IQR)	Beijing, China (Liu, et. al. preprint)	61, 44/17	2.2 (1.4- 3.1)	3,6 (2,5- 5.4)	0,003
	Wuhan, Chine (Qin, et. al. Clin Inf Disease)	452, 166/286	3,2 (1,8– 4.9)	5,5 (3,3– 10.0)	<0.001
	Chine (Yang, et.al. Int Immun)	93, 69/24	4,8 [± 3.5]	20,7 [± 24.1]	<0.001
	Wuhan, Chine (Ma. et al.)	37, 17/20	2,6 (1,8- 3.5)	5,5 (3,6- 6.5)	0.022
La numération plaquettaire (×10 ⁹ /L) Médiane (IQR)	Chine (Guan, et.al NEJM)	1099, 926/174	172 (139– 212)	137 (99– 179.5)	NR
	Chine (Wang et.al. JAMA)	138, 102/36	165 (125-188)*	142 (119-202)*	0.78
	Shanghai, Chine (Wu, et.al. Jama)	201, 117/84	178 (140,0-239.5)†	187 (124,5-252,5)†	0.73
	Wuhan, Chine (Chen, et.al. BMJ)	247, 161/113	198 (160-256)‡	156 (111.8-219.3)‡	NR
	Wuhan, Chine (Zhou, et al.)	191, 137/54	220 (168– 271)‡	165,5 (107– 229)‡	<0.0001

Hémoglobine (g/dL) Médiane (IQR)	Chine (Guan, et.al NEJM)	1099, 926/174	13,5 (12,0-14.8)	12.8 (11.2-14.1)	NR
	Wuhan, Chine (Chen, et.al. BMJ)	247, 161/113	12.8 (11,8-13.8)‡	12.8 (11.4-14.5)‡	NR
	Wuhan, Chine (Zhou, et al.)	191, 137/54	12.8 (12,0-14.0)‡	12.6 (11,5-13.8)‡	0.3
	New York, États-Unis (Goyal, et. Al NEJM)	393, 263/130	13.5 (12.4 - 14.8) §	13.7 (12.3 - 15.3) §	NR

*USI vs non -USI

†Sans SDRA vs avec SDRA

‡Survivants vs non-survivants

§Ventilation non invasive vs invasive

NR = non atteint

5-Physiopathologie de l'embolie pulmonaire :

L'embolie pulmonaire se définit par l'obstruction d'une ou plusieurs artères pulmonaires par un embole qui peut être de composition diverse, entraînant une défaillance de la fonction pulmonaire.

La première conséquence d'une EP aiguë est hémodynamique avec apparition de symptômes quand 30-50 % du lit artériel pulmonaire est occlus. Une augmentation rapide des résistances artérielles pulmonaires se produit, pouvant aboutir à une mort subite, à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et à une surcharge brutale en pression des cavités droites qui se dilatent (cœur pulmonaire aigu). Un septum paradoxal avec baisse du débit cardiaque systémique peut entraîner une dysfonction systolique ventriculaire gauche.

En l'absence de dysfonction VD, une stimulation du système sympathique permet une augmentation des pressions artérielles pulmonaires pour restaurer un flux pulmonaire. En parallèle, une vasoconstriction systémique permet de stabiliser la PA. Ceci est important car une diminution de la PA systémique peut altérer le débit coronaire et la fonction VG.

Une deuxième phase hémodynamique peut se produire dans les 24-48 heures par embolies récurrentes et/ou aggravation de la dysfonction VD. En parallèle, une augmentation de la demande en oxygène du myocarde VD et une baisse de la perfusion coronaire droite peut provoquer une ischémie du VD. Ces mécanismes associés entraînent une dysfonction VD pouvant aboutir à une issue fatale. Une pathologie cardiovasculaire préexistante peut diminuer l'efficacité des mécanismes compensateurs et altérer le pronostic.

L'insuffisance respiratoire est la conséquence des anomalies hémodynamiques. Plusieurs éléments induisent une hypoxie : modification du rapport ventilation-perfusion avec effet shunt, baisse du débit cardiaque systémique, plus rarement shunt droit-gauche par un foramen ovale perméable aggravant l'hypoxie.

Les embolies distales et petites peuvent sans altérer l'hémodynamique provoquer des hémorragies intra-alvéolaires responsables d'hémoptysies, épanchement pleural voire d'infarctus pulmonaire.

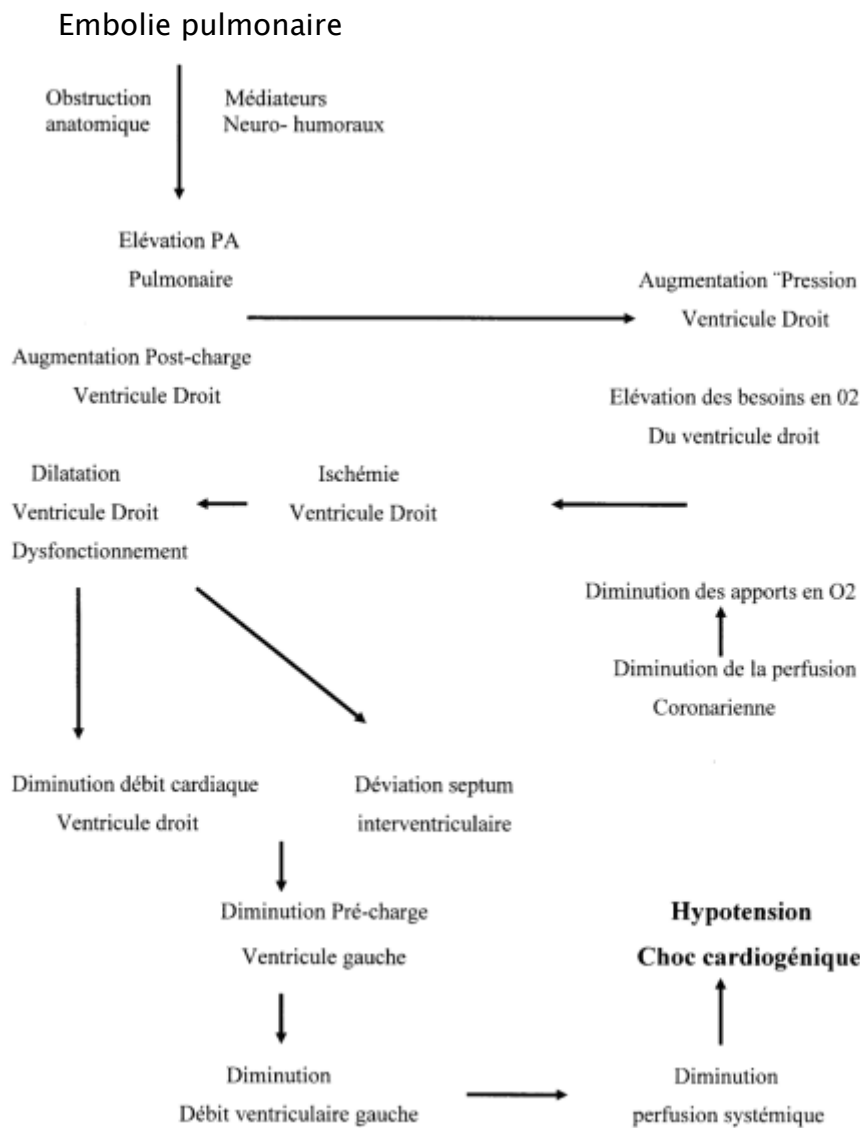


Figure 7 : conséquence hémodynamique de l'embolie pulmonaire

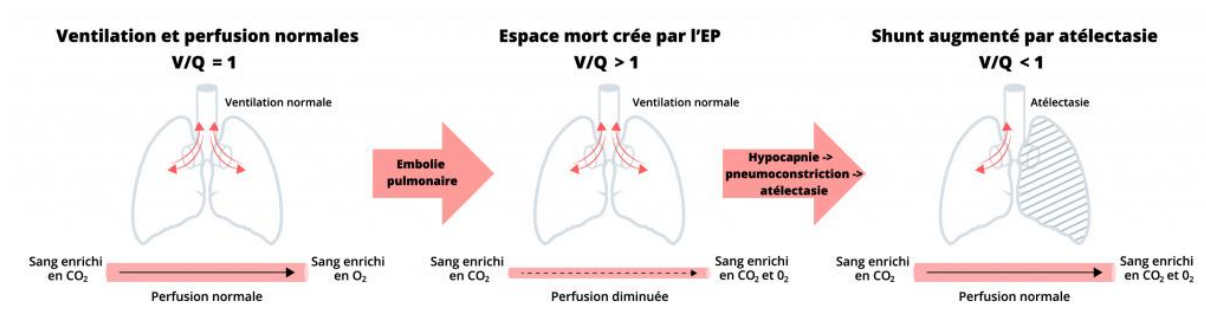


Figure 8 : conséquence respiratoire de l'embolie pulmonaire

III– Le diagnostic clinique et biologique :**1–Diagnostic clinique de l'infection SARS COV 2 :****1.1. Évolution de l'atteinte clinique**

L'infection par le SARS-CoV-2 semble évoluer en trois phases (Tableau 3, Figure.9). La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après le contagage 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 (IQR [6–12]) [17,52]. La mortalité liée au SDRA est élevée, autour de 50 % [187].

1.2–Formes symptomatiques

L'infection par le SARS-CoV-2 se manifeste essentiellement par une atteinte respiratoire, mais une sémiologie plus riche est rapportée (Tableau 3).

Tableau 3 Évolution des infections à SARS-CoV-2 symptomatiques.

Évolution	Zhou (n = 191) [188]	Guan (n = 1099) [189]	Wu (n = 201) [187]
Coïnfection	15%	ND	0.6%
Oxygénothérapie	21%	41.3%	48.7%
Ventilation mécanique	17%	2.3%	3%
SDRA	31%	3.4%	41.8%
Coagulopathie	19%	0.1%	ND
OAP	23%	ND	ND
Passage en réanimation	26%	5%	26.4%
Décès	39.4%	1.4%	21.9%

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; OAP : œdème aigu des poumons ; ND : non disponible.

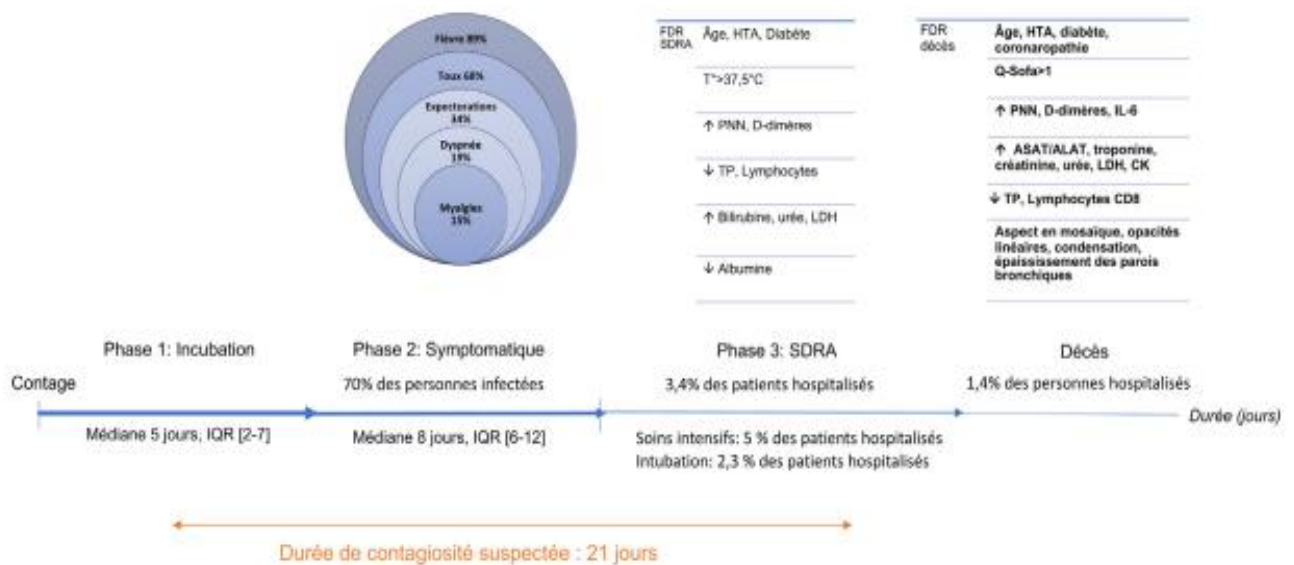


Figure 9. Présentation clinique et facteurs de sévérité de l'infection à SARS-CoV-2. SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë. IQR : intervalle interquartile ; IOT/VM : intubation orotrachéale/ventilation mécanique ; FDR : facteur de risque ; HTA : hypertension artérielle ; LDH : lactate déshydrogénase ; CK : créatine kinase ; ASAT : aspartate amino transférase ; ALAT : alanine amino transférase ; TP : temps de prothrombine ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; Q-Sofa : score de Quick SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).

Tableau 4 Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique

Signes cliniques	Guan (n = 1099) [189]	Wu (n = 201) [187]	Zhou (n = 191) [188]
Fièvre (a)	88.7%	93.5%	94%
37.5–38 °C	30.9%	ND	ND
38.1–39 °C	46.9%	ND	ND
>39 °C (a)	12.3%	38.3%	ND
Tachycardie >125 b/min	ND	ND	1%
Polypnée >25 c/min (b)	ND	ND	29%
Dyspnée (a)	18.7%	39.8%	ND
Toux	67.8%	81.1%	73%
Expectoration	33.7%	41.3%	23%
Myalgies	14.9%	32.3% (c)	15%
Asthénie	38.1%	32.3% (c)	23%
Diarrhée	3.8%	ND	5%
Nausée/vomissements	5.0%	ND	4%
Céphalée	13.6%	ND	ND
Rhinite	4.8%	ND	ND
Frissons	11.5%	ND	ND
Eruption cutanée	0.2%	ND	ND
Adénopathies cervicales	0.2%	ND	ND

ND : non disponible.

(a) : Associé à la survenue d'un SDRA [187].

(b) : Associé à la mortalité [187,188].

(c): Données cumulées dans l'étude de Wu [187].

Dans les trois études de Wu et al., Guan et al. et Zhou et al., les signes cardinaux du COVID-19 associaient une fièvre supérieure à 37,5 °C (88,7-4 %), une toux (67,8-81,1 %), des expectorations (23-41,3 %) et une dyspnée (18,7-39,8 %), survenant dans les premiers jours de l'infection [187,188,189]. Par ailleurs, des myalgies étaient fréquentes (14,9-32,3 %) et des signes digestifs pouvant être inauguraux étaient également rapportés, tels que diarrhée (3,8-5 %) et nausées/vomissements (4-5 %) [187, 188, 189, 190]. Certains patients présentent une atteinte neurologique, qui avait déjà été rapportée lors de l'épidémie provoquée par le SARS-CoV-1 [194]. Dans l'étude de Mao et al., 36,4 % des 214 patients inclus présentaient des signes neurologiques. Ces signes étaient plus fréquents chez les 88 patients atteints d'une forme sévère de la maladie, parmi lesquels on retrouvait une confusion (14,8 %), une atteinte neuro-musculaire (19,3 %) et des accidents vasculaires cérébraux (5,7 %) [194]. Par ailleurs, des cas d'épilepsie et d'encéphalopathie nécrotique ont été rapportés [192, 193, 194]. Enfin, le tropisme neurologique viral pourrait participer à la détresse respiratoire provoquée par le SARS-CoV-2 [195]. Une augmentation des consultations médicales pour anosmie/agueusie sans obstruction nasale a également été rapportée dans le contexte de la pandémie provoquée par le SARS-CoV-2, rappelant l'atteinte olfactive qui avait été rapportée pour le SARSCoV-1 [196, 197]. Récemment, l'équipe d'Eliezer et al. ont montré par imagerie par résonance magnétique (IRM) que cette symptomatologie pourrait résulter d'une obstruction bilatérale inflammatoire des fentes olfactives causée par l'infection par le SARS-CoV-2 [198]. Une souffrance myocardique est retrouvée chez 10 à 20 % des patients, documentée par une élévation de la troponine au-delà du 99e percentile, des modifications électrocardiographiques et/ou échocardiographiques [188, 192, 199]. Sur 113 patients décédés de l'infection analysés rétrospectivement, 49 % présentaient une défaillance cardiaque, dont la moitié n'avait pas d'antécédent de maladie cardiovasculaire [199]. Cinq cas de myocardites fulminantes ont également été

rapportés [200]. Plus récemment, Doyen et al. ont rapporté, chez un patient de 69ans infecté par le SARS-CoV-2, un cas de myocardite objectivé par une modification ECG, une élévation de la troponine et un rehaussement retardé sub épicardique après l'injection de gadolinium sur l'IRM cardiaque [201]. Des atteintes ophtalmologiques à type de conjonctivite ont également été décrites, dont une a été objectivée par RT-PCR sur prélèvement conjonctival. Elles semblent associées aux formes sévères de la maladie [202]. Une atteinte rénale spécifique de l'infection n'a à ce jour pas été décrite, même si elle est suspectée. La fréquence de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients infectés semblait faible dans l'étude de Guan et al. (0,5 %) [189]. De plus, une étude chinoise ayant monitoré la créatininémie et le sédiment urinaire de 116 patients (dont 7 avec SDRA) ne rapportait aucune insuffisance rénale aiguë [203]. Cependant, les études réalisées en réanimation retrouvent jusqu'à 19 % d'insuffisance rénale aiguë, dont le mécanisme reste à préciser [192]. L'hyperglycémie était retrouvée chez 45 % et 52 % des patients dans les études de Wu et al. et Chen et al., respectivement [187,204]. Elle peut être expliquée par l'hypersécrétion de glucocorticoïdes endogènes secondaire dans le contexte de stress induit par l'infection ou par l'utilisation de corticoïdes à visée thérapeutique. Ilias et al. ont suggéré que le SARS-CoV-2 pourrait avoir une action directe dans le dérèglement glycémique comme le SARS-CoV-1 ou le Mers-CoV, qui, respectivement, provoquait une défaillance des îlots de Langerhans et activait la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)[205]. Enfin, des lésions cutanées sont évoquées mais n'ont pas à ce jour fait l'objet de publication confirmant leur association au COVID-19. Des lésions maculo-papuleuses érythémateuses touchant exclusivement le visage, et des lésions à types d'engelures possiblement liées au COVID-19 sont en cours de recueil [206]. Des réactions urticariennes ont aussi été observées au décours de l'infection, bien qu'elles puissent être aspécifiques.

1.3- Signes cliniques associés au SDRA et/ou à la mortalité :

Un score Quick-Sofa > 1 (c'est-à-dire la présence d'au moins deux des trois paramètres suivants : fréquence respiratoire ≥ 22 /minute, trouble des fonctions supérieures (confusion, désorientation, score de Glasgow < 15), pression artérielle ≤ 100 mmHg) est significativement associé à la mortalité en analyse multi-variée [188]. Certains auteurs ont suggéré que l'utilisation d'un autre score de gravité, le NEWS 2, pourrait être plus adaptée à cette situation septique avec dysfonction d'organe [207]. L'existence d'une fièvre $> 37,5$ °C, et à fortiori > 39 °C était associée à la survenue d'un SDRA mais paradoxalement, aussi à une meilleure survie chez les patients en SDRA [187,192, 207]. Par ailleurs l'infection par le SARS-CoV-2 est associée à un état pro-thrombotique compliqué de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires. Cependant, une anticoagulation préventive par héparine de bas poids moléculaires (enoxaparine 0,4 à 0,6 ml/24 h) ou par héparine non fractionnée (10 000-15 000 UI/24 h), prescrite pendant plus de 7 jours, était significativement associée à une diminution de la mortalité à 28 jours dans la population qui présentait une élévation des D-dimères supérieure à six fois la normale. Cette étude, réalisée chez 449 patients, suggère de façon indirecte un sur-risque de décès par événements thrombotiques chez les patients atteints de COVID-19 [208]

2-Diagnostic biologique de l'infection SARS COV 2 :

A-Diagnostic virologique du SARS-CoV-2

Le diagnostic virologique du SARS-CoV-2 se réalise soit directement, par transcriptase inverse-réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR), soit indirectement, par sérologie.

Détection du génome par RT-PCR

À partir de quel prélèvement ?

Il est recommandé de réaliser un prélèvement nasopharyngé qui consiste à insérer profondément un écouvillon dans le nez en suivant le plancher de la fosse nasale et à le tourner pour récupérer des cellules de la muqueuse riches en virus. Il doit être effectué par du personnel formé et expérimenté, doté d'un matériel adéquat [209]. D'autres modalités existent, comme l'aspiration nasale, plus adaptée chez les enfants et qui favorise en général une plus grande sécrétion de mucus.

En seconde intention, des prélèvements plus profonds peuvent être réalisés, par exemple avec le liquide de lavage broncho-alvéolaire ou via l'aspiration bronchique, si le prélèvement nasopharyngé est négatif et qu'il persiste une forte suspicion clinique [210].



Figure 10 : Organisation génomique du SARS-CoV-2. RdRp: gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante; S, E, M, N: gènes

L'amplification du génome par RT-PCR

Le diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 repose sur une recherche directe qualitative du génome viral par la technique de RT-PCR (*figure 11*). L'extraction de l'ARN à partir du prélèvement respiratoire précède l'étape de RT-PCR.

La RT-PCR s'avère positive chez des individus infectés symptomatiques ou asymptomatiques. Chez la plupart des patients symptomatiques, elle se positive dès le premier jour des symptômes, un pic est observé pendant la première semaine et la détection est possible jusqu'à deux à trois semaines après le début des signes cliniques (chez des patients présentant des formes sévères, l'ARN viral a pu être détecté encore après ce délai. Néanmoins, un test positif ne préjuge pas de la contagiosité du patient, mais seulement de la présence du génome du virus [215].

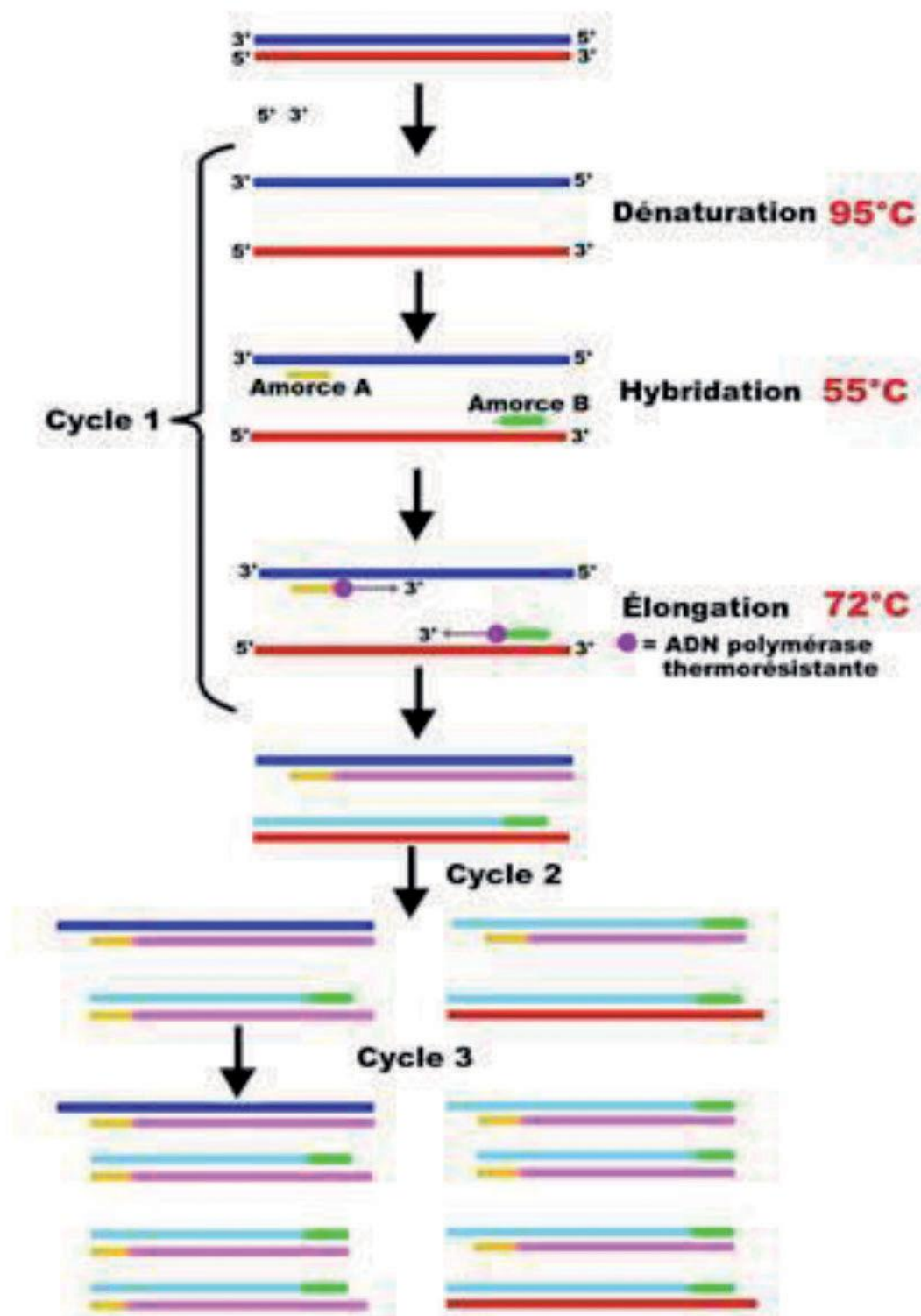


Figure 11 : Principe de la RT-PCR. Afin d'amplifier une séquence d'ARN

B-Diagnostic sérologique :

La place de la sérologie :

Après une infection par le SARS-CoV-2, la plupart des individus infectés développent une réponse immunitaire adaptative humorale. Les tests sérologiques réalisés sur prélèvement sanguin, généralement par ponction veineuse, permettent de détecter la production d'immunoglobulines (Ig) dirigées contre le virus.

Différents types de tests sont disponibles actuellement sur le marché : automatisables (de type *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* [ELISA] ou *Chemiluminescence Enzyme Immunoassays* [CLEIA], par exemple) ou unitaires (immuno-chromatographiques). Ils ciblent pour la plupart la protéine de structure S ou la nucléoprotéine [15]

Les Ig totales, ainsi que les IgG seules ou associées aux IgM peuvent être détectées selon les tests utilisés.

C-diagnostic par tests rapides :

Les TDR-Ag offrent la possibilité d'élargir l'accès aux tests et de réduire les délais de diagnostic en permettant un dépistage décentralisé. La simplicité d'emploi des TDR-Ag a toutefois une contrepartie : ces tests sont moins sensibles et spécifiques que les TAAN (test par amplifications d'acide nucléique) [217]. Cependant, comme il a été démontré que certains TDR-Ag détectaient systématiquement le SARS-CoV-2 dans les échantillons contenant des niveaux d'acide nucléique viral associé à des cultures virales positives (~10E6 copies d'ARN/ml), il est probable que les TDR Ag détectent la majorité des cas infectieux en dépit d'une sensibilité analytique sensiblement plus faible que les TAAN [218, 219].

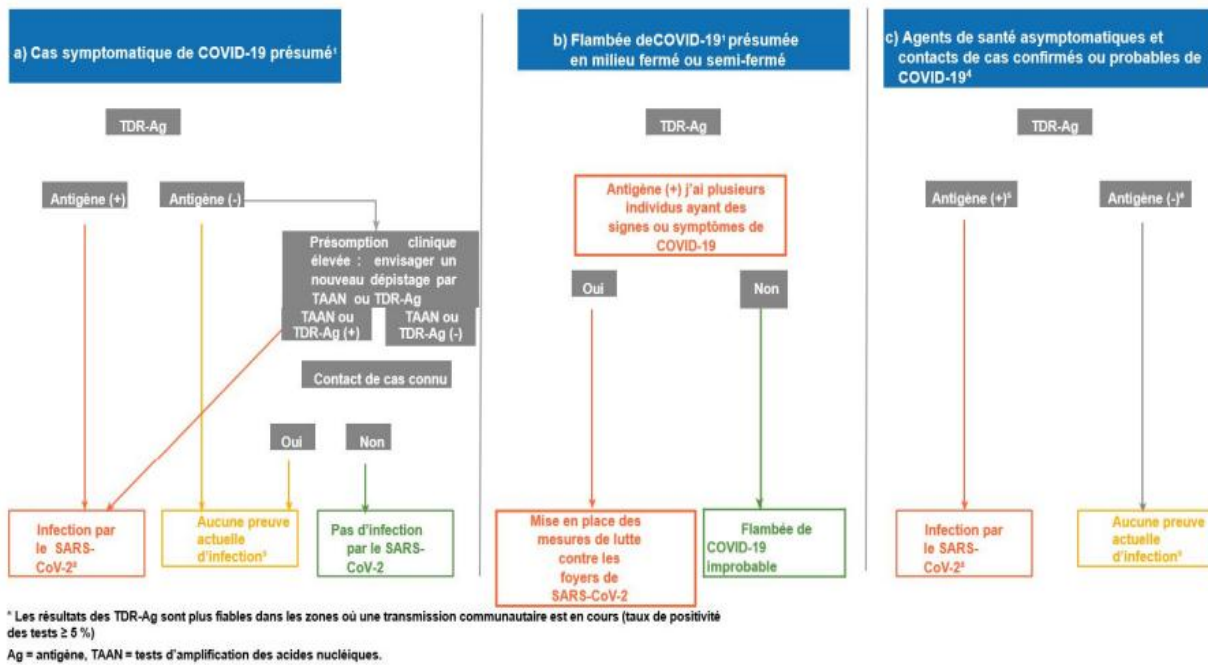


Figure 12 : algorithme de dépistage rapide antigénique du SARS COV 2

3-Signes radiologiques de l'infection à SARS-CoV-2

3-1 . Caractéristiques radiologiques

Les signes à la radiographie de thorax sont peu spécifiques : dans l'étude de Guan et al., les patients présentaient des images en verre dépoli dans 56,4 % des cas, des condensations alvéolaires unilatérales dans 41,9 % des cas et bilatérales dans 51,8 % des cas, avec anomalies interstitielles dans 14,7 % [189].

La TDM thoracique sans injection est l'examen de référence : elle a un intérêt dans le triage des patients symptomatiques qui nécessitent ou pas une hospitalisation en isolement en l'absence ou dans l'attente du résultat de la RTPCR ; également dans le diagnostic différentiel, l'évaluation de la gravité et la recherche de complications.

La sémiologie scannographique a été largement décrite dans plusieurs publications. L'étude de Li et al. rapporte la présentation TDM de 90 patients dont le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 reposait sur l'association d'un contexte épidémique, d'une RT-PCR positive sur échantillon naso-pharyngé, et ayant réalisé un scanner thoracique (Tableau 6). Les scanners thoraciques étaient interprétés par deux radiologues expérimentés en aveugle [223]. Le tableau était celui d'une pneumopathie souvent bilatérale (95,2 %) avec anomalies à distribution postérieure et sous-pleurale, associant images en verre dépoli, foyers de condensation alvéolaire, opacités linéaires, mais également épaississement des parois bronchiques et plus rarement pleurésie et épanchement péricardique [223,224]. La chronologie des signes radiologiques, étudiée chez 88 patients chinois séparés en quatre groupes selon le délai de réalisation du scanner par rapport aux premiers symptômes, montre une prédominance d'images en verre dépoli au stade initial évoluant vers une association de verre dépoli, d'opacité réticulaires et de foyers de condensation [225].

Tableau 6 : Caractéristiques radiographiques de l'infection à SARS-Cov-2
symptomatique

Signes radiographiques	Guan (n = 1099) [189]	Li (n = 83) [223]
Condensation alvéolaire focale	41.9%	ND
Condensations alvéolaires bilatérales	51.8%	ND
Anomalies interstitielles	14.7%	ND
Image en verres dépoli	56.7%	97.6%
Opacités linéaires	ND	65.1%
Foyers de condensations	ND	63.9%
Epaississement des septa interlobulaire	ND	62.7%
Crazy paving	ND	36.1%
Signe du halo inversé	ND	25.3%
Epaississement des bronches	ND	22.9%
Epaississement sous pleuraux	ND	20.5%
Adénopathies médiastinale	ND	8.4%
Epanchements pleuraux	ND	8.4%
Epanchements péricardiques	ND	4.8%
Lobe supérieur droit	ND	64.7%
Lobe moyen	ND	73.3%
Atteinte bilatérale	ND	95.2%

ND : non disponible.

Les performances du scanner sont très variables en fonction des séries avec des sensibilités variant de 44 à 98 % tandis que la spécificité varie entre 25 et 94 % (.

L'extension des lésions scannographiques était mesurée grâce à un score allant de 0 à 25. Elle était estimée dans chaque lobe selon l'échelle suivante [223] :

- 0 : Absence de signe radiologique ;
- 1 : Atteinte < 5 % du lobe ;
- 2 : Atteinte de 5 à 25 % du lobe ;
- 3 : Atteinte de 26 à 49 % du lobe ;
- 4 : Atteinte de 50 à 75 % du lobe ;
- 5 : Atteinte > 75 % du lobe ;

Les valeurs pour chacun des cinq lobes étaient ensuite additionnées : un score > 7/25 était significativement associé à une forme grave de la maladie en analyse uni variée. D'autres scores significativement associés à la mortalité, plus complexes, ont également été proposés [227]. Les autres signes radiologiques associés à une gravité clinique en analyse uni variée (Tableau 6) dans l'étude de Li et al. , étaient les suivants [223] :

- Opacités linéaires ;
- Foyers de condensation ;
- Epaissement des parois bronchiques ;
- « Crazy-paving »);
- Atteinte du lobe supérieur droit.

La Société française de radiologie a proposé une harmonisation de l'estimation de l'extension pulmonaire totale, qualifiée de légère entre 0 et 25 %, modérée entre 25 et 50 %, sévère entre 50 et 75 % et critique au-delà de 75 % (<https://ebulletin.radiologie.fr/covid19>). Pour autant, l'association entre l'étendue des lésions radiologiques ainsi estimée et le pronostic de la maladie n'a pas été prouvé de façon unanime.

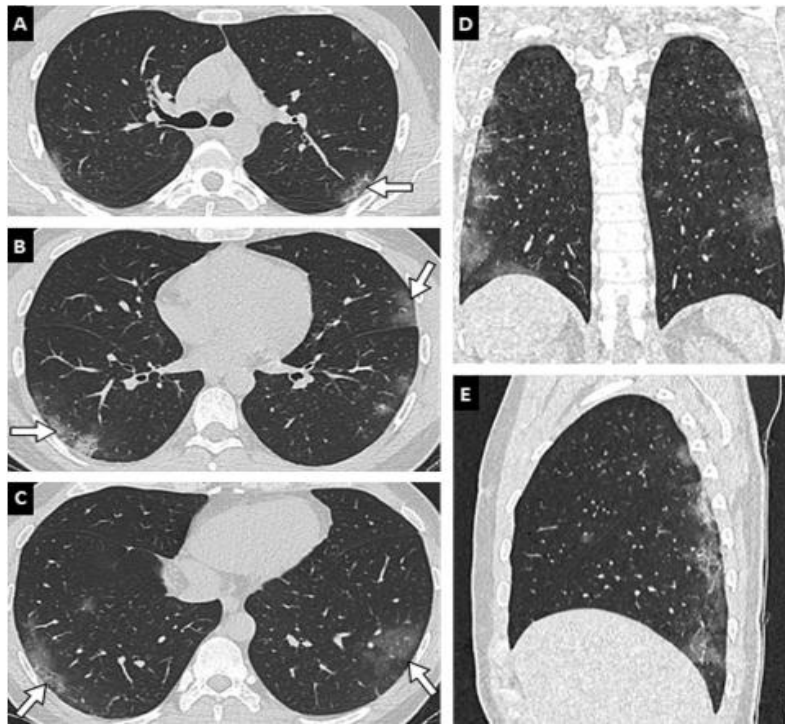


Figure 13 Présentation scannographique typique de pneumonie COVID-19 chez un homme de 35 ans. Scanner thoracique sans injection en coupes axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E). Plages de verre dépoli (flèches) bilatérales, sous-pleurales, prédominant dans les régions postérieures.

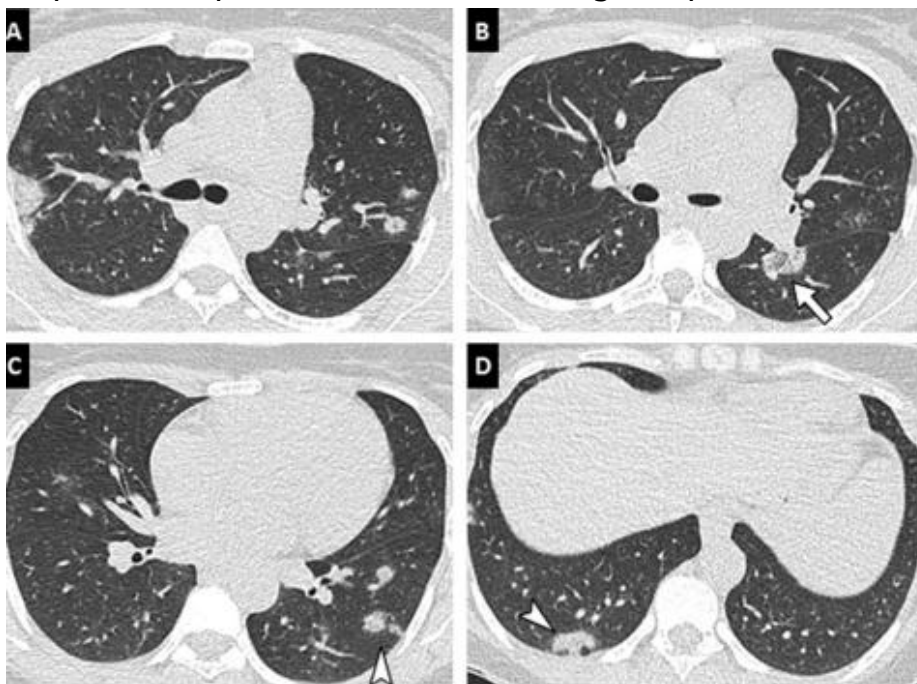


Figure 14 : Présentation nodulaire de pneumonie COVID-19 chez une femme de 33 ans. Scanner thoracique sans injection en coupes axiales (A-D). Plusieurs formations nodulaires bilatérales du parenchyme pulmonaire, certaines présentant un verre dépoli central ou signe du halo inversé (flèche), d'autres un caractère sous-pleural arciforme (têtes de flèche), évocateurs d'un pattern de pneumonie organisée

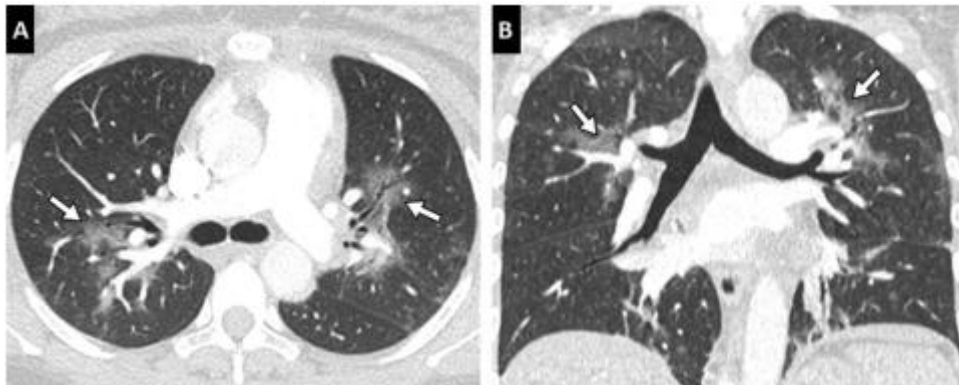


Figure 15 Présentation atypique de pneumonie COVID-19 chez une femme enceinte de 32 ans. Angioscanner thoracique en coupe axiale (A) et coronale (B). Plages de verre dépoli prédominant dans les régions centrales et épargnant les bases (flèches).

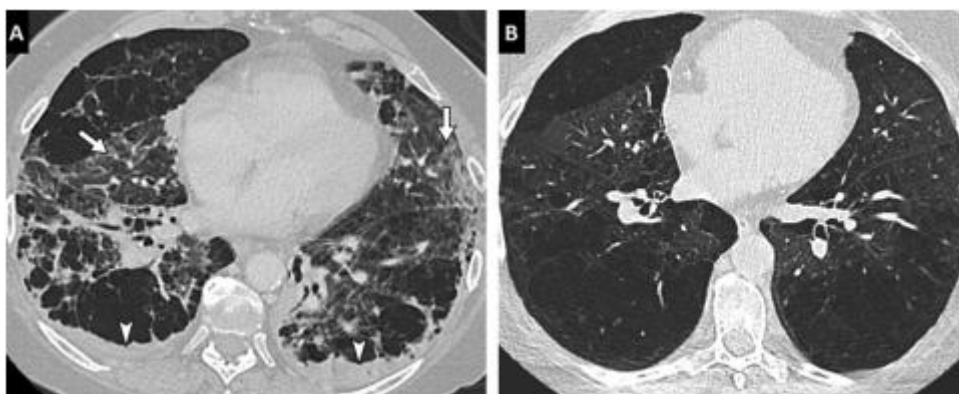


Figure 16 Pneumonie COVID-19 chez une patiente de 64 ans aux antécédents de BPCO emphysémateuse sévère. Scanner thoracique de mars 2020 (A) dont l'interprétation est facilitée par la comparaison avec un scanner de juillet 2019 (B). Plages de verre dépoli hétérogènes (flèches) dans les zones de moindre destruction parenchymateuse, associées à des condensations déclives (têtes de flèche)

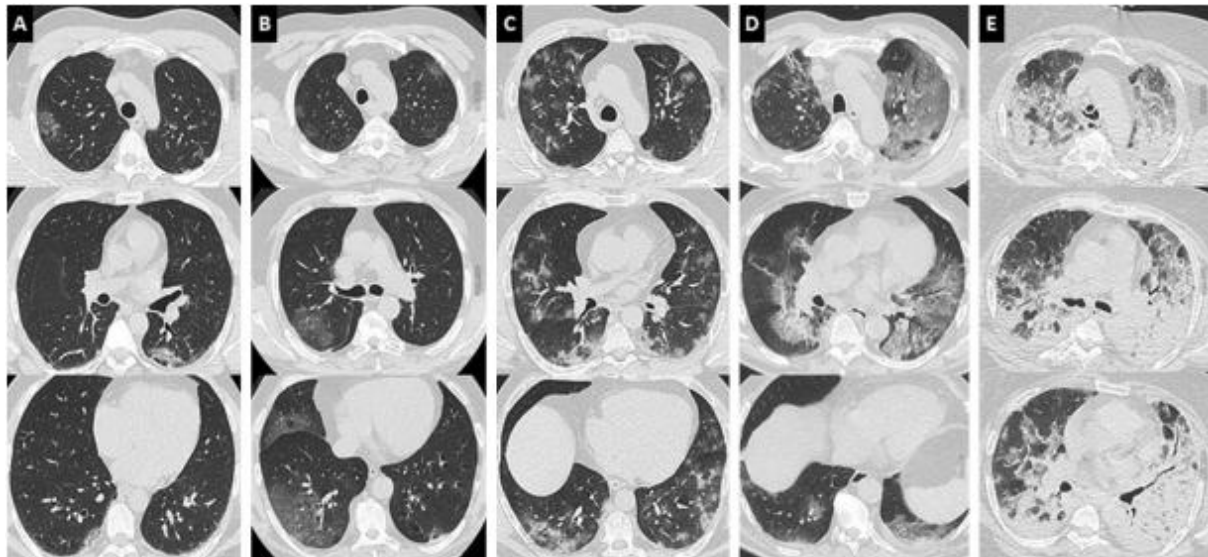


Figure 17 Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19. L'atteinte pulmonaire, évaluée visuellement comme le ratio du poumon pathologique sur le poumon sain, peut être classée comme minimale $< 10\%$ (A), modérée $10-25\%$ (B), étendue $25-50\%$ (C), sévère $50-75\%$ (D) ou critique $> 75\%$ (E). Une atteinte diffuse et des condensations déclives font évoquer un syndrome de détresse respiratoire aigu (E).

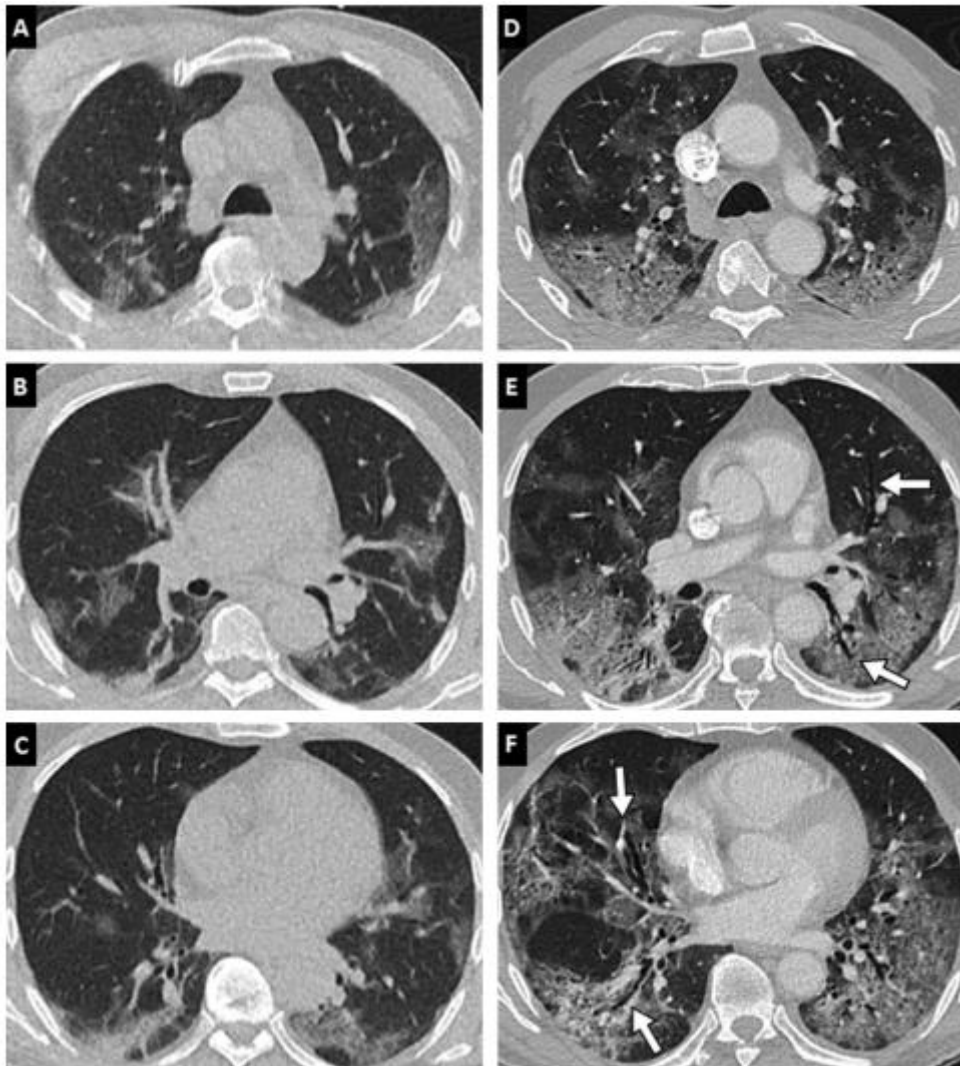


Figure 18 Évolution fibrosante des lésions de COVID-19 chez un homme de 55 ans. Scanner thoracique sans injection réalisé au début des symptômes (A-C) montrant des plages de verre dépoli multifocales bilatérales à prédominance sous-pleurale. Le scanner (D-F) réalisé à J8 pour dégradation de l'état respiratoire ne retrouve pas d'embolie pulmonaire mais montre une progression lésionnelle, des plages de crazy paving et une distorsion parenchymateuse débutante avec des bronchectasies de traction (flèches).

4- Caractéristique cliniques et para-clinique de l'embolie pulmonaire au cours de l'infection SARS COV 2 :

- L'évaluation de l'embolie pulmonaire (EP) peut être difficile, car les symptômes de l'EP se chevauchent avec ceux du COVID-19 puisque par exemple on peut retrouver la dyspnée, les douleurs thoraciques et la toux aussi bien dans l'embolie pulmonaire que dans le COVID 19. Les critères de Wells, les critères d'exclusion d'embolie pulmonaire (Pulmonary Embolism Rule-out Criteria : critères PERC) ou le Score de Genève doivent être appliqués afin de définir la probabilité de l'EP, [228] pour initier le dosage des D.Dimères. La signification de l'élévation des D.Dimères, fréquemment observée chez les malades hospitalisés pour atteinte pulmonaire de l'infection Covid-19, reste incertaine, en particulier quant à la possibilité qu'elle soit en rapport avec une complication thromboembolique pulmonaire. Un niveau de D-dimère élevé ne confirme pas un diagnostic d'EP / TVP chez un patient avec COVID-19 car les D.Dimères élevés peuvent résulter de nombreuses autres causes. Parmi 1008 malades d'une série de l'Hôpital Central de Wuhan hospitalisés en janvier-février 2020, 25 ont eu un angioscanner pulmonaire. Une embolie pulmonaire a été objectivée chez 10 d'entre eux, les 15 autres étaient indemnes. Le taux de D.Dimères est plus élevé dans le premier cas (médiane 11,07 mg/mL vs 2,04 mg/mL) mais étaient élevés chez tous les patients. Les thrombus pulmonaires siégeaient le plus souvent dans des petites branches des artères pulmonaires [229].

- A-Rôle de l'Angio-scanner pulmonaire dans la mise en évidence de l'Embolie pulmonaire

Au cours des quinze dernières années, l'angio-scanner est devenu l'imagerie thoracique la plus utilisée chez les patients avec une suspicion clinique d'EP. Cet examen offre en effet plusieurs avantages par rapport aux autres tests d'imagerie :

1) il est largement disponible dans la grande majorité des hôpitaux sur les cinq continents ;

2) il est souvent disponible la nuit et le week-end ;

3) les temps d'acquisition sont courts ;

4) il permet parfois de poser un diagnostic alternatif lorsque l'EP est exclue.

Néanmoins, l'inconvénient lié à cette accessibilité et à cette facilité de prescription de l'angio-scanner est la tentation pour les cliniciens d'ajouter l'EP à leur liste de diagnostics différentiels lorsqu'ils sont confrontés à toute douleur thoracique ou dyspnée sans cause immédiatement évidente, parfois même sans suivre la démarche d'évaluation de la probabilité clinique et du dosage des D-dimères. Comme déjà mentionné dans l'introduction, la diminution de la prévalence de l'EP chez les patients testés reflète au moins en partie cette tendance à « sur-suspecter » l'EP [240].

Un autre inconvénient lié à la large utilisation de l'angio-scanner est l'irradiation, avec une dose effective d'environ 3-5 mSv, ce qui équivaut à un à deux ans d'irradiation naturelle terrestre [241, 242]. Ceci devrait sensibiliser les cliniciens à minimiser le nombre d'angio-scanners non nécessaires, en particulier chez les patients jeunes, par une sélection minutieuse des patients suspects d'EP qui nécessiteront réellement un angio-scanner (via l'évaluation de la probabilité clinique et du dosage des D-dimères). Bien que certains ajustements techniques dans les protocoles récents d'acquisition d'images permettent de diminuer la dose d'irradiation totale, une attention particulière devrait être maintenue chez les jeunes

femmes en raison de la sensibilité du tissu mammaire se trouvant dans le champ d'irradiation [243, 244].

Enfin, un autre problème avec l'augmentation de la résolution d'images des angio-scanners multibarrettes récents est la visualisation de plus en plus fréquente de très petites images de défauts d'opacifications intraluminaux au niveau des artères sous-segmentaires dont la signification clinique n'est pas clairement établie et pour lesquelles la nécessité de traitement anticoagulant reste débattue [245].

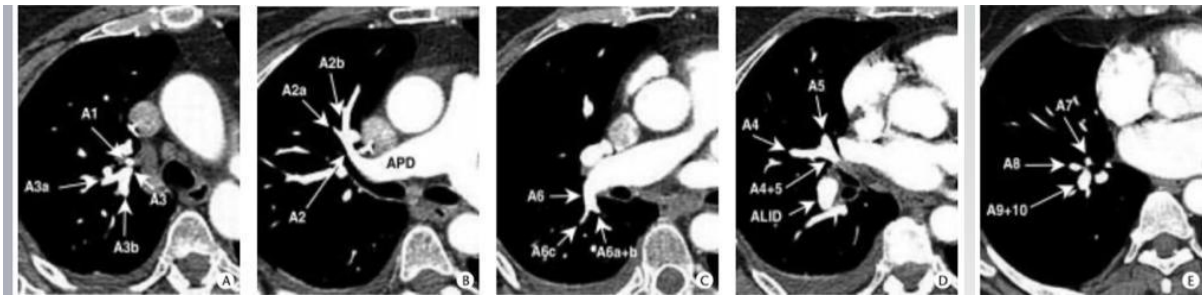


Figure 19 : Artère pulmonaire droite

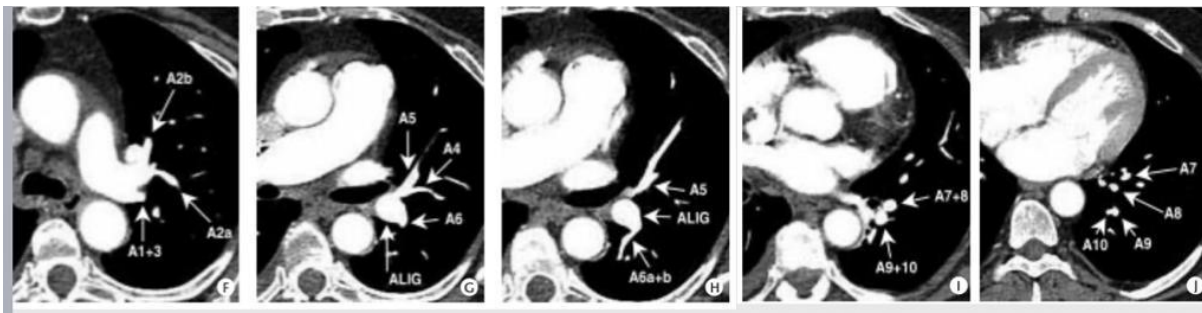


Figure 20 : Artère pulmonaire gauche

Diagnostic de l'embolie pulmonaire sur angioscanner :

- Si l'acquisition TDM est de bonne qualité technique (densité du tronc artériel pulmonaire > 250 UH, bonne opacification des artères segmentaires et des cavités droites, absence d'artéfact respiratoire), la visualisation d'une embolie est généralement facile, avec d'excellentes performances diagnostiques rapportées.

- Le diagnostic **d'embolie pulmonaire aiguë** repose uniquement sur des signes directs :

Présence d'un ou + thrombus hypodenses dans la lumière d'une branche artérielle pulmonaire.

Une image de thrombus cerclé par du produit de contraste, paraissant flotter dans la lumière vasculaire («image en cocarde») signe le caractère aigu de l'embolie

Parfois, l'obstruction vasculaire est complète mais le calibre du vaisseau reste normal, au contraire de l'embolie chronique où celui-ci peut être diminué ou irrégulier.

Les pièges diagnostiques peuvent consister en de fausses images d'embolies liées à des artéfacts respiratoires ou aux battements cardiaques,

Il faut aussi connaître l'existence de faux positifs liés à un passage après injection trop précoce chez des sujets porteurs de bronchectasies sévères.

L'importante inflammation bronchique s'accompagne d'un hyperdébit systémique au sein d'artères bronchiques dilatées, à l'origine de shunts systémicopulmonaires à contre-courant générant des images de soustraction par « flux de lavage » dans la lumière des artères pulmonaires.

La parade consiste à réaliser l'acquisition à 25 secondes voire plus, pour permettre une opacification homogène des artères pulmonaires, de l'aorte et des artères bronchiques.



Figure 21 : Défect de rehaussement en selle au niveau de l'artère pulmonaire gauche en regard de la bifurcation

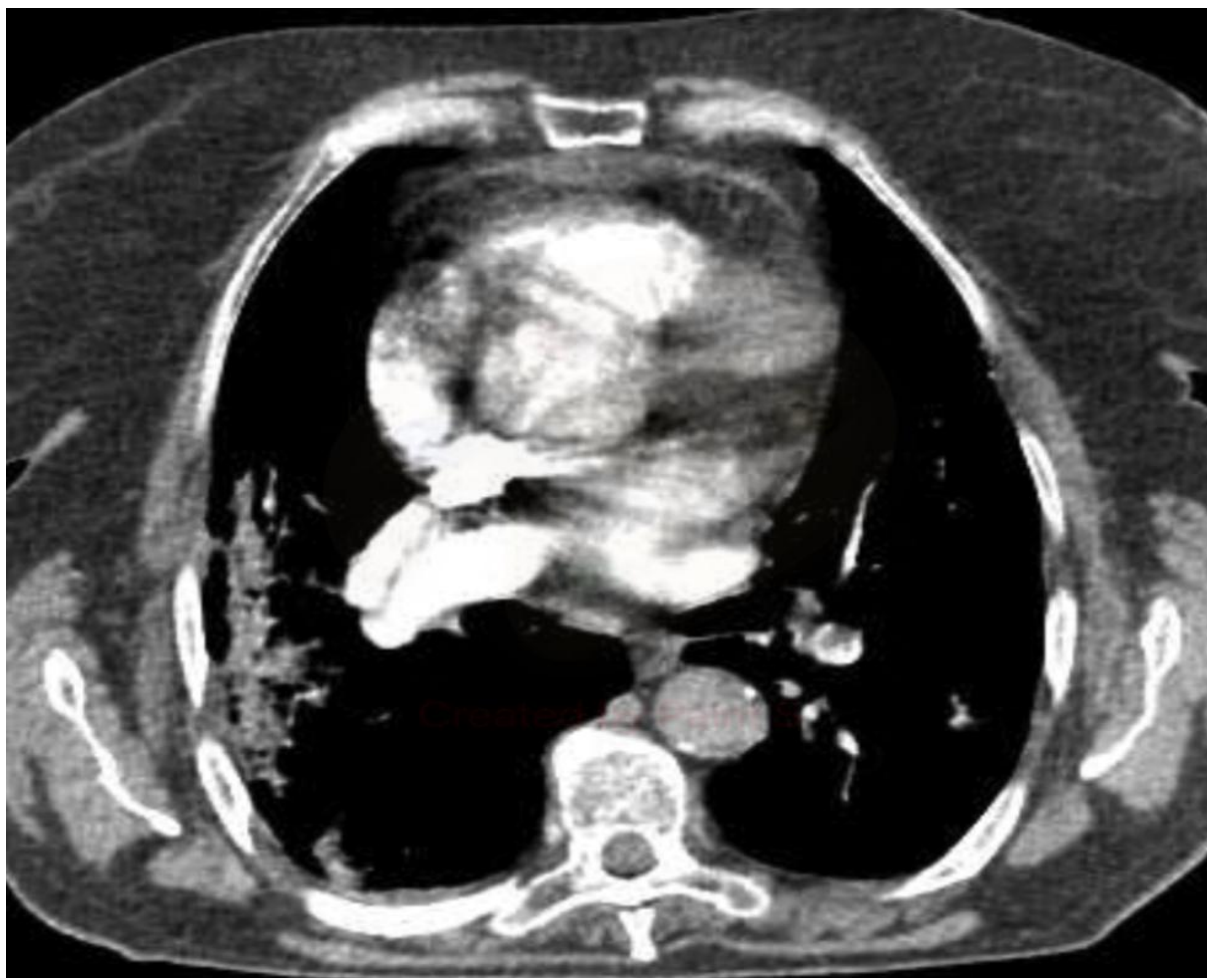


Figure 22 : Défect de rehaussement de la branche segmentaire de la Lobaire inférieure gauche



Figure 23 : Défect de rehaussement de l'artère pulmonaire droite étendu au troc intermédiaire.



Figure 24 : Grand Thrombus Intra luminale Au Niveau De l'artère Pulmonaire Droite.

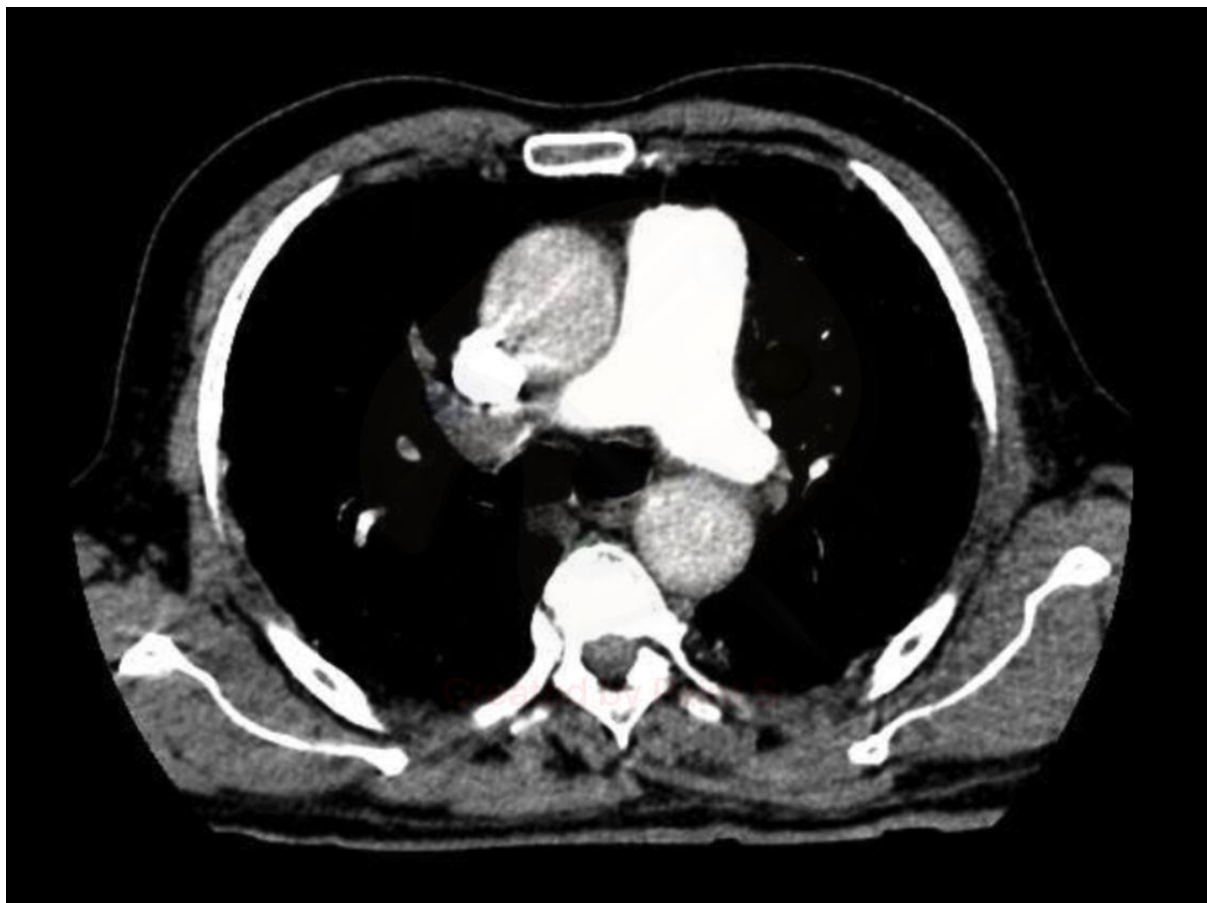


Figure 25 : Défect de rehaussement de la branche lobaire supérieure droite

B- Place de la scintigraphie dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire :

- Une scintigraphie normale a une excellente valeur prédictive négative qui frôle les 100 % pour exclure une EP. Par contre, la valeur prédictive positive [246] proche de 100 % quand la probabilité clinique est élevée, chute de moitié quand cette probabilité est faible. La fréquence de l'EP chez les femmes enceintes suspectes de cette pathologie n'est que de 10 à 15 %, ce qui fait que la valeur prédictive positive de la scintigraphie est abaissée durant la grossesse. Par contre, la valeur prédictive négative d'une scintigraphie pulmonaire normale est très élevée.

Comparativement à la CTPA (Computed axial tomographic pulmonary angiography), une scintigraphie de perfusion à faible dose a les mêmes taux de détection d'EP pendant la grossesse, sans aucune différence statistiquement significative entre le nombre de résultats positifs, de résultats non concluants et de balayages normaux [247,248].

On note, dans la majorité des études, une faible incidence de la forte probabilité scintigraphie (V/Q scans : scintigraphie de ventilation et de perfusion) lors de la grossesse, comparativement à la population générale, (5 % contre 15 à 20 %) [249]. La scintigraphie permet une meilleure rentabilité en matière d'EP chez la femme enceinte.

Ses points forts sont :

- sécurité ;
- irradiation plus faible ;
- haute VPN;
- adaptée au suivi ;
- quantification.

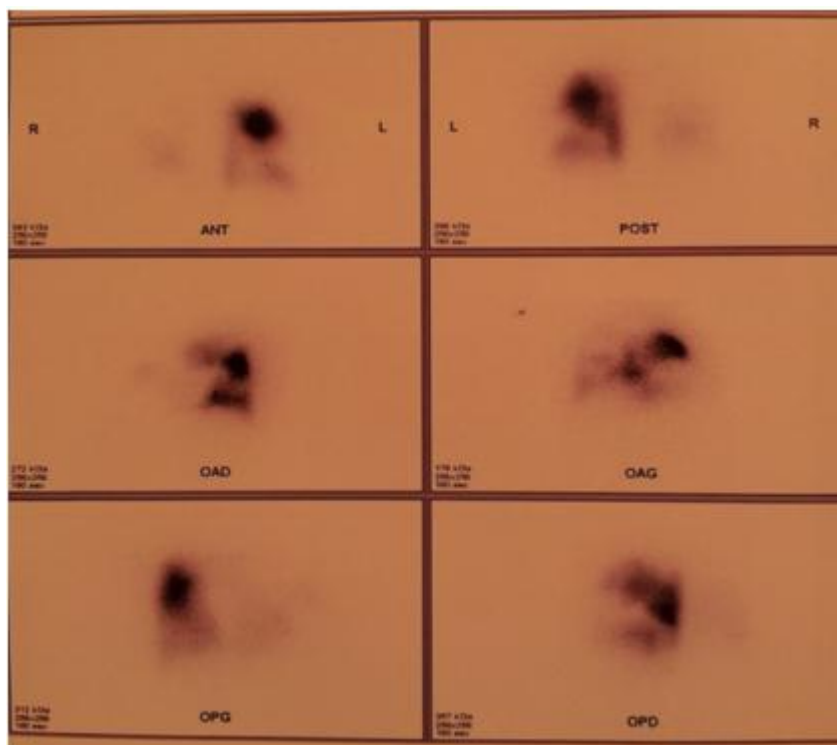


Figure 26 : Image de scintigraphie pulmonaire planaire : embolie pulmonaire massive.

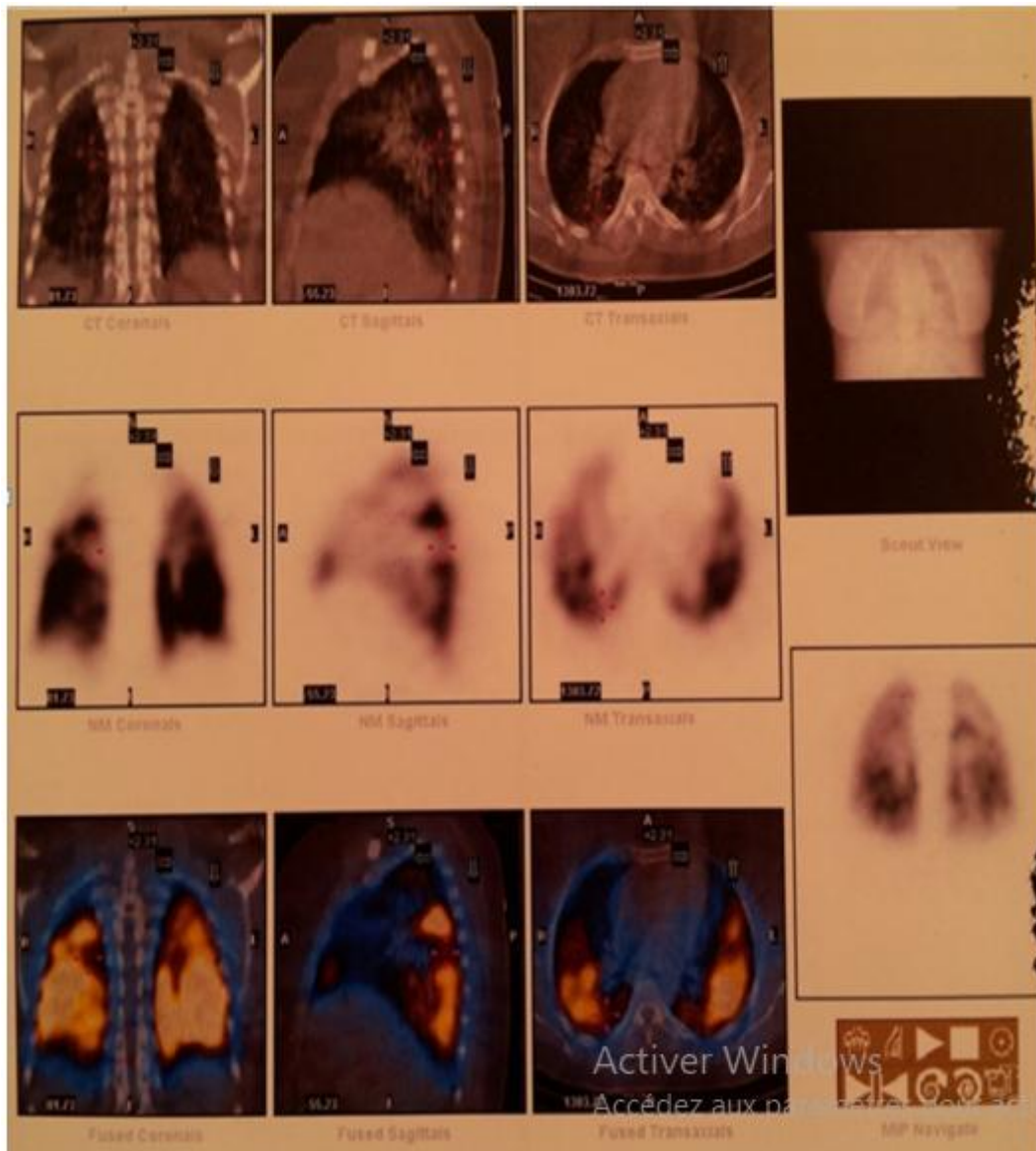


Figure 27 : Tomoscintigraphie pulmonaire couplée au scanner : défaut de perfusion systématisé pulmonaire droit

- Ses points faibles sont :
 - Spécificité plus faible ;
 - Reproductibilité moindre ;
 - Disponibilité moindre ;
 - Moins rapide ;
 - Pas de diagnostic différentiel.

-La scintigraphie a une exposition au rayonnement similaire à la CTPA, bien qu'une scintigraphie de perfusion seule diminue le degré d'exposition [250].

L'Association européenne des médecins nucléaires a récemment publié des données sur la V/Q SPECT (Ventilation and perfusion single photon emission computed tomography). Contrairement à l'imagerie en deux dimensions V/Q standard de balayage, plusieurs images tridimensionnelles sont obtenues grâce au système rotatoire du scanner qui tourne autour du patient. Il en résulte une meilleure qualité d'image, moins d'images non concluantes et il est plus rapide que l'imagerie planaire régulière de ventilation/perfusion [251,252].

Si l'on applique ces nouveaux critères de lecture, la recherche d'EP par tomoscintigraphie pulmonaire présente une valeur prédictive positive de 97 à 99 %, une sensibilité de 96 à 99 % et une spécificité de 91 à 98 % [24,25]. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par les scanners thoraciques multicanaux de dernière génération avec injection de produit de contraste iodé.

C- Place de l'échographie transthoracique dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire :

Les critères diagnostics échocardiographiques de l'embolie pulmonaire sont indirects et directs.

-*Signes indirects* : Le principal signe indirect est la dilatation ventriculaire droite avec un diamètre ventriculaire droit supérieur à 25 mm mesuré par voie parasternale gauche grand axe, un rapport des diamètres diastoliques du ventricule droit et du ventricule gauche supérieur à 0,5 par voie parasternale gauche grande axe et un rapport de la surface ventriculaire droite et de la surface ventriculaire gauche en diastole supérieur à 0,6 (par voie apicale). D'autres signes indirects ont été décrits : diminution de la taille du ventricule gauche à moins de 37 mm en coupe parasternale

gauche grand axe, anomalie du mouvement du septum interventriculaire, altération du remplissage du ventricule gauche, absence d'hypertrophie ventriculaire droite importante, dilatation de la veine cave inférieure et de l'artère pulmonaire, insuffisance tricuspidiennne avec hypertension artérielle pulmonaire modérée, temps d'accélération du flux pulmonaire antérograde inférieur à 80–90 ms [253–257]. En l'absence d'antécédents cardiopulmonaires, ces critères ont une sensibilité et une spécificité comprises entre 70 et 90 % [253, 258–261]. Toutefois, l'absence de dilatation ventriculaire droite est fréquente en cas d'embolie pulmonaire (60 %) et l'association d'une dilatation ventriculaire droite et d'une hypertension artérielle pulmonaire n'est retrouvée que chez moins de 20 % des patients cliniquement suspects d'embolie pulmonaire. Chez un patient cliniquement suspect d'embolie pulmonaire, en état de choc et sans antécédent cardiopulmonaire, la présence d'un cœur pulmonaire aigu à l'échocardiographie permet d'affirmer le diagnostic [256, 261]. Dans un tel contexte, l'absence de cœur pulmonaire aigu sur l'échocardiographie rend l'embolie pulmonaire peu probable et incite à rechercher une autre cause à l'état de choc. En l'absence d'état de choc et d'antécédents cardiorespiratoires, l'association d'une forte probabilité clinique et d'un cœur pulmonaire aigu sur l'échocardiographie, permet d'affirmer l'embolie pulmonaire [260, 261]. En revanche, l'absence de cœur pulmonaire aigu ne permet pas d'éliminer ce diagnostic [260].

-Signes directs d'embolie pulmonaire : Un thrombus est observé dans les cavités droites par échocardiographie transthoracique chez 2 à 18 % des malades atteints d'embolie pulmonaire. Dans cette circonstance, le diagnostic peut être accepté sur ces seules données. Le thrombus est situé dans l'oreillette droite dans 84 % des cas et sa taille est de 2 à 10 mm dans 92 % des cas [26, 27]. Il est pratiquement impossible de visualiser un thrombus dans le tronc de l'artère pulmonaire ou dans l'une de ses branches par échocardiographie transthoracique.

MATERIELS ET METHODES

1. Cadre et type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive qui a été menée dans le service de radiologie du CHU Tanger-Tétouan-El Hoceima durant une période de 6 mois de 1/07/2020 au 31/12/2020, prenant 253 patients ayant eu un angioscanner thoracique pour une suspicion d'embolie pulmonaire.

2. Critères de sélection :

2.3 Critères d'inclusion :

Notre étude a été portée sur des malades qui étaient positifs à la COVID-19 confirmée par RT-PCR nasopharyngée , Hospitalisés dans la réanimation, service de soins intensifs COVID-19 et les services d'accueil des patients confirmés pour une infection à SARS-COV-2, ayant eu un angioscanner thoracique pour suspicion d'embolie pulmonaire.

2.2 Critères d'exclusion :

Tous les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire sans une RT-PCR positive ainsi que les malades covid-19 sans suspicion clinique ou biologique d'embolie pulmonaire .

3. Méthodes de recueil et d'analyse des données

Nous nous sommes servis du registre du service de réanimation, service de soins intensifs COVID-19 et les services d'accueil COVID-19 comme support pour la collecte des données.

Les patients ayant fait un angioscanner du thorax, étaient en nombre de 253 patients réalisé en décubitus dorsal à l'aide d'une machine Bright Speed 64 coupes (General Electric Medical System, Milwaukee, USA). Les acquisitions ont été faites en utilisant une épaisseur de coupe de 5 mm et ont été reconstruites avec une épaisseur de 1,25 mm.

Toutes les données de la TDM thoracique ont été examinées par des radiologues juniors et approuvées par des radiologues séniors.

Les données ont été collectées sur une fiche d'exploitation préalablement établie de manière anonyme, codées, saisies, et analysées sur microordinateur équipé de logiciels de traitement statistique épi-info 7.2, SPSS et Excel puis comparées et discutées à la lumière des données de la littérature.

La comparaison des variables qualitatives a été effectuée par l'utilisation du test de khi-deux avec un seuil de signification p inférieur ou égal à 0,05 (5%). Nos résultats ont été représentés sous forme de textes, tableaux, graphiques et figures.

4. Variables d'étude :

Les variables ont été groupées en variables quantitatives et qualitatives.

4.1. Variables Quantitatives :

- Âge : âge du malade au moment de la réalisation de l'angioscanner.
- Sexe : homme ou femme.
- Les antécédents des patients : Hypertension artérielle, diabète, obésité, cardiopathies, tabagisme, néoplasie active.
- Statut : statut virologique des patients au moment de la réalisation de l'angioscanner.
- Bilan biologique : hémogramme, D-dimères, urée, créatinine, natrémie, kaliémie, ferritine, taux de prothrombine, ASAT, ALAT, CRP, LDH et troponine.
- L'étendu : étendu des lésions COVID sur le parenchyme pulmonaire.
- Embolie : existence ou non d'une embolie pulmonaire.

4.2. Variables Qualitatives :

- Siège : siège de l'embolie pulmonaire.
- caractère unilatéral ou bilatéral.

- caractère massif ou non : sur des critères scannographiques.
- L'évolution
- Les complications hospitalières.

RESULTATS

1-Description de la population étudiée

1-1 Caractéristiques sociodémographique :

1-1-1 L'âge :

Durant la période de l'étude, l'âge minimal était de 17 ans ; l'âge maximal de 90 ans avec une médiane de 57.9 ans.

Tableau 7 : répartition par tranche d'âge de la population d'étude.

Âge	Pourcentage (n=)
<30	5.93 % (15)
30-40	9.88 % (25)
40-50	20.55 % (52)
50-60	20.16 % (51)
60-70	29.25 % (74)
>70	14.23 % (36)

1-1-2 Sexe :

Concernant le sexe, Parmi ses 253 patients, 67.2% (n=170) étaient des hommes et 32.8 % (n=83) étaient des femmes.

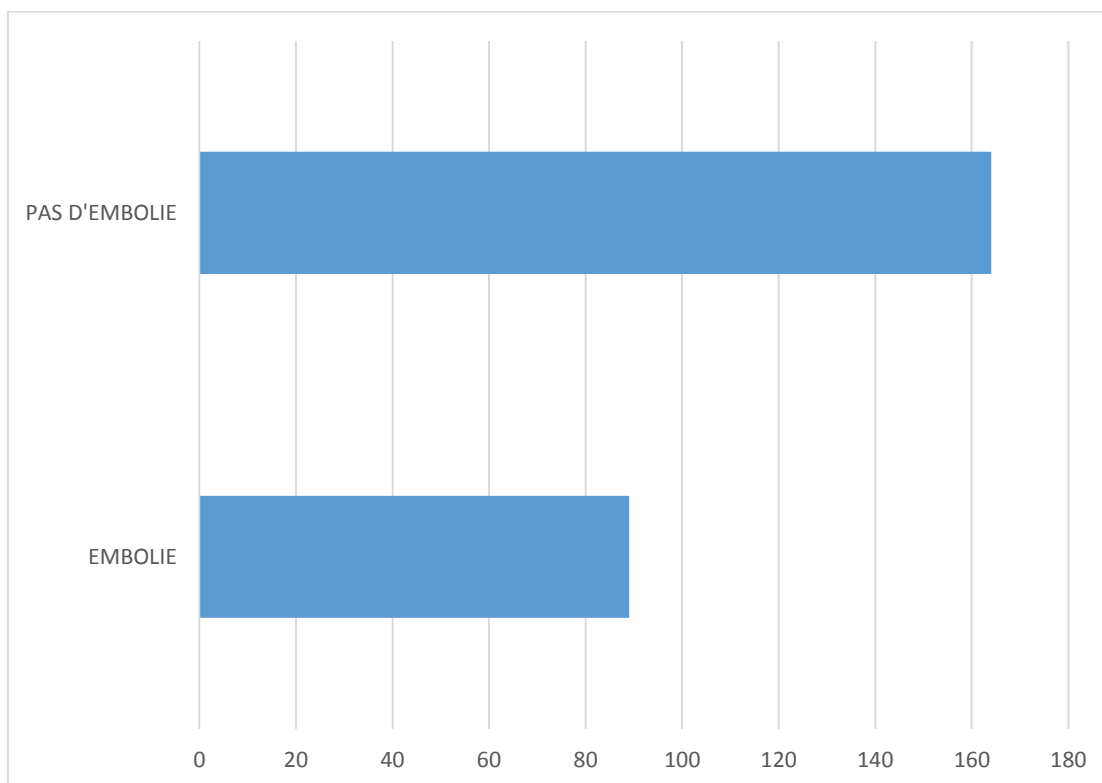
Tableau 8 : Répartition du sexe dans l'étude.

SEXE	(N=253)	
	EFFECTIF	POURCENTAGE(%)
Masculin	170	67.2
Féminin	83	32.8

2 L'embolie pulmonaire :

2-1 Incidence dans l'étude :

Chez 253 patients l'embolie pulmonaire a été retenue chez 89 patients (35,17%), et éliminée chez 164 (64,83 %) patients



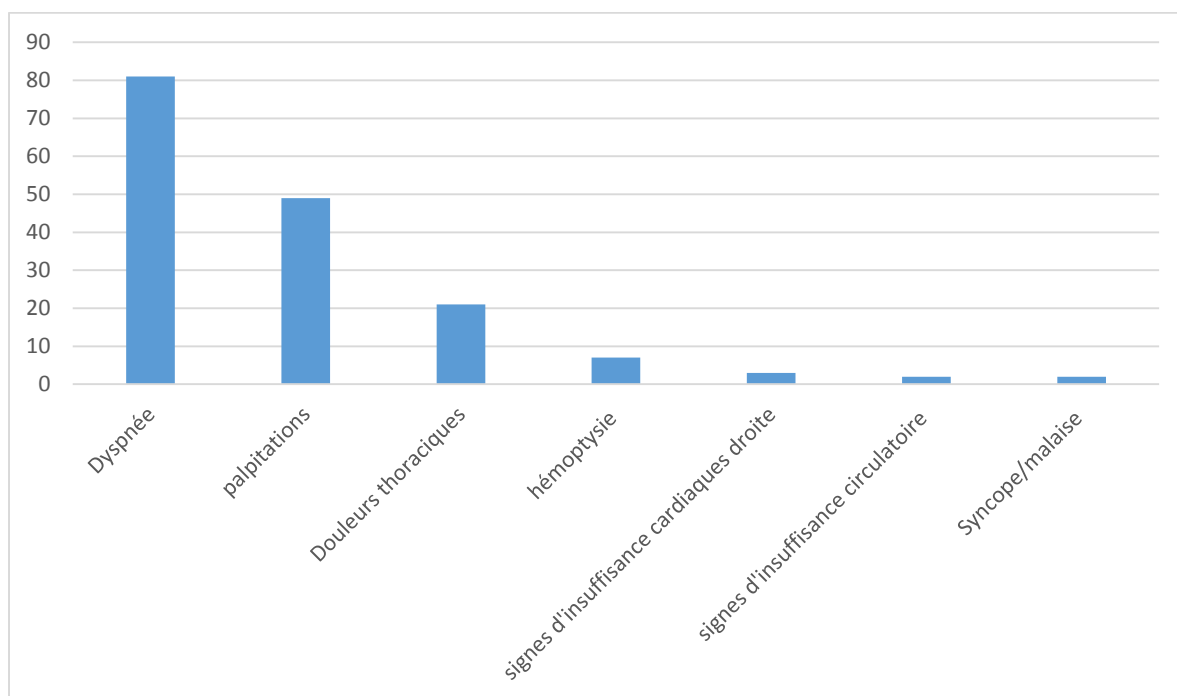
Graphique 1 : incidence d'embolie pulmonaire dans l'étude.

2-2 La clinique des patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire :

-Les paramètres cliniques des 89 patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire.

2-2-1-Début de la symptomatologie :

- Le délai médian entre la date d'hospitalisation et le début de la symptomatologie était de 5 jours
 - ✓ La symptomatologie :
 - ✓ Dyspnée : 81 patients (91.01 %)
 - ✓ Palpitations : 49 patients (55.06 %)
 - ✓ Douleurs thoraciques : 21 patients (23.60 %)
 - ✓ hémoptysies : 7 patients (7.86 %)
 - ✓ Signes d'insuffisance cardiaque droite : 3 patients (3.37 %)
 - ✓ signes d'insuffisance circulatoire : 2 patients (2.25 %)
 - ✓ Syncope/malaise : 2 patients (2.25 %)



Graphique 2 : Symptomatologie de patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire

2-2-2-État respiratoire :

- la médiane de FR chez les patients à l'admission était de 34 cpm avec une FR minimale de 16 et une FR maximale de 60 cpm.
- Signes hypercapnie : 12.65% (n=32) des patients présentaient des signes d'hypercapnie.
- Signes de lutte : 9.5 % (n=24) des patients présentaient des signes de luttés
- SpO2 à l'air ambiant : la médiane de saturation des patients à l'air ambiant était de 80 %
- SpO2 sous oxygène : la médiane de saturation des patients sous oxygène était de 93 % .

2-2-3-État hémodynamique :

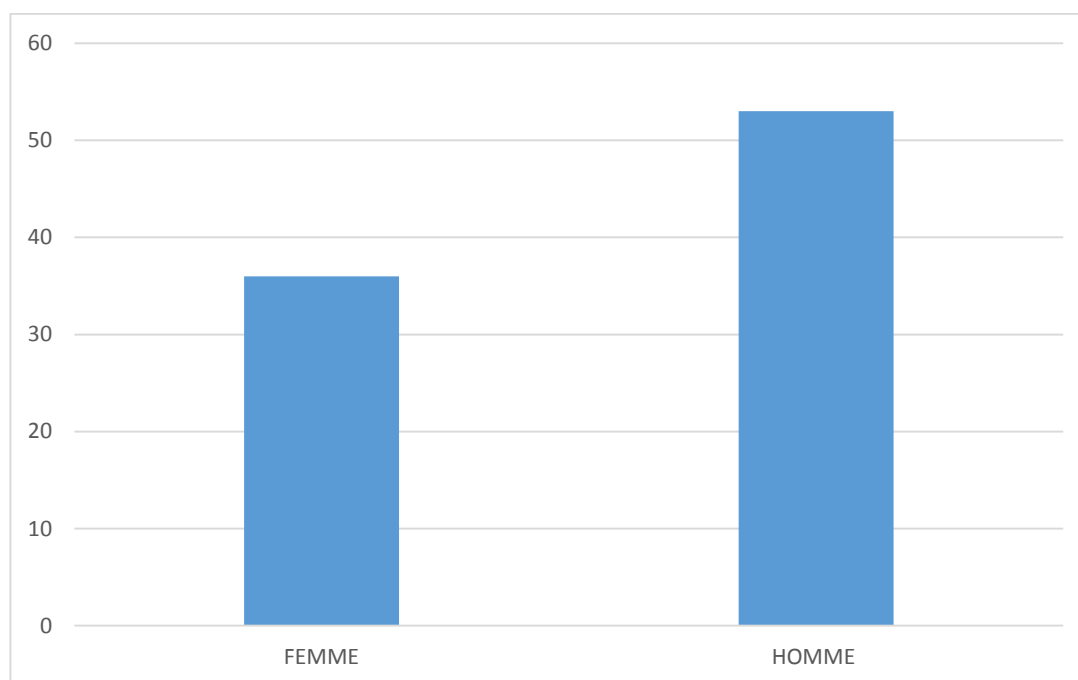
- o Température : la médiane de la température des malades à leur admission était de 37°C avec une valeur minimale de 36° et une maximale de 40° C
- o Fréquence cardiaque : la médiane de FC était de 106 bpm
- o Pression artérielle :
 - o PAS : la médiane était de 123 mmHg
 - o PAD : la médiane était de 63 mmHg
 - o PAM : médiane était de 83 mmHg

2-2-4-État neurologique :

- o 84.19% (n=213) des patients avaient un GCS à 15 à l'admission.
- o 11.46% (n=29) des patients avaient un GCS entre 11 et 15 . - 2,3% (n=5) des patients avaient un GCS entre 8 et 11.
- o 2.37% (n=6) des patients avaient un GCS entre 5 et 8.
- o 1,58% (n=5) des patients avaient un GCS <5.

2-3 Incidence de l'embolie pulmonaire par rapport au sexe :

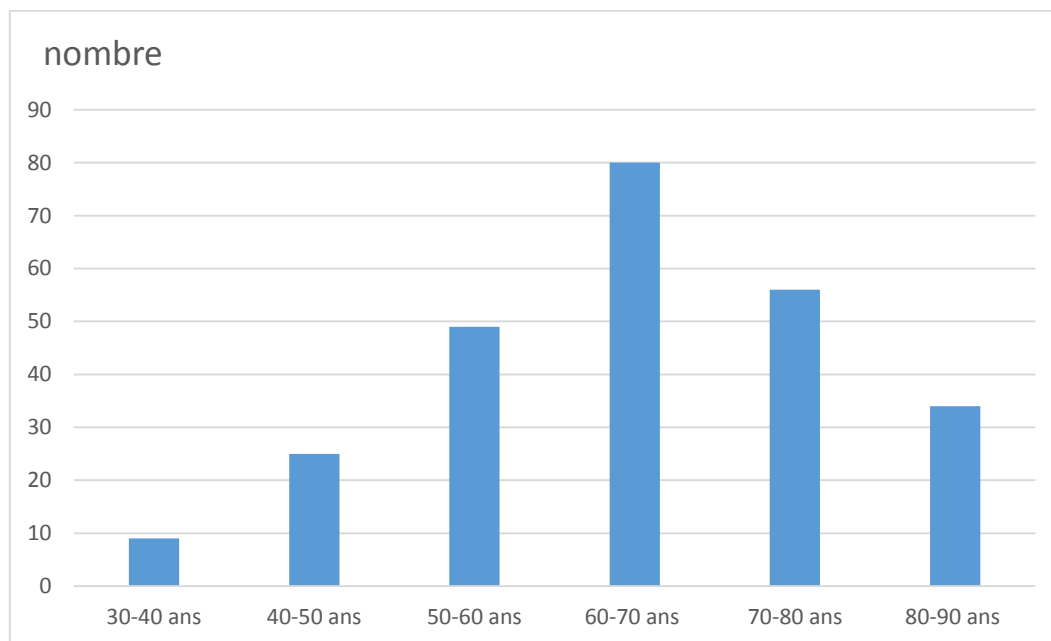
Dans les 89 patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire, 53 (59,55 %) étaient de sexe masculin, et 36 (40,45 %) étaient de sexe féminin .



Graphique 3 : la repartition des patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire en fonction du sexe

2-4 Incidence de l'embolie pulmonaire par rapport à l'âge :

- Âge maximal des malades diagnostiqués pour embolie pulmonaire : 90 ans.
- Âge minimal des malades diagnostiqués pour embolie pulmonaire : 33 ans.
- Âge moyen des malades diagnostiqués pour embolie pulmonaire : 55,2 ans.



Graphique 4 : montrant l'âge de l'ensembles des patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire

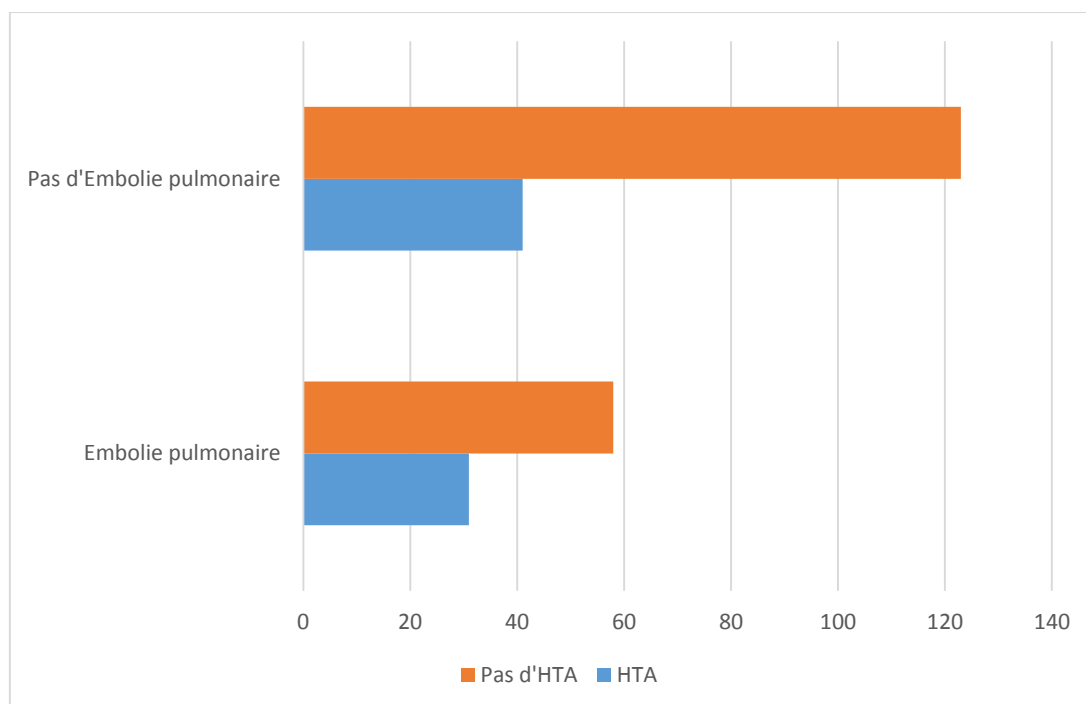
2-5 Incidence par rapport au comorbidités

2-5-1-L'embolie pulmonaire et L'hypertension artérielle :

- dans l'étude 72 patients (28.46 %) étaient déjà connus pour une hypertension artérielle,
- 31 entre les 89 patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire avaient une hypertension (34.83%)
- 41 patients hypertendus (25%) entre les 164 sans embolie pulmonaire.

Tableau 9 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport à l'hypertension artérielle

	HTA	Pas d'HTA
Embolie pulmonaire	31	58
Pas d'Embolie pulmonaire	41	123



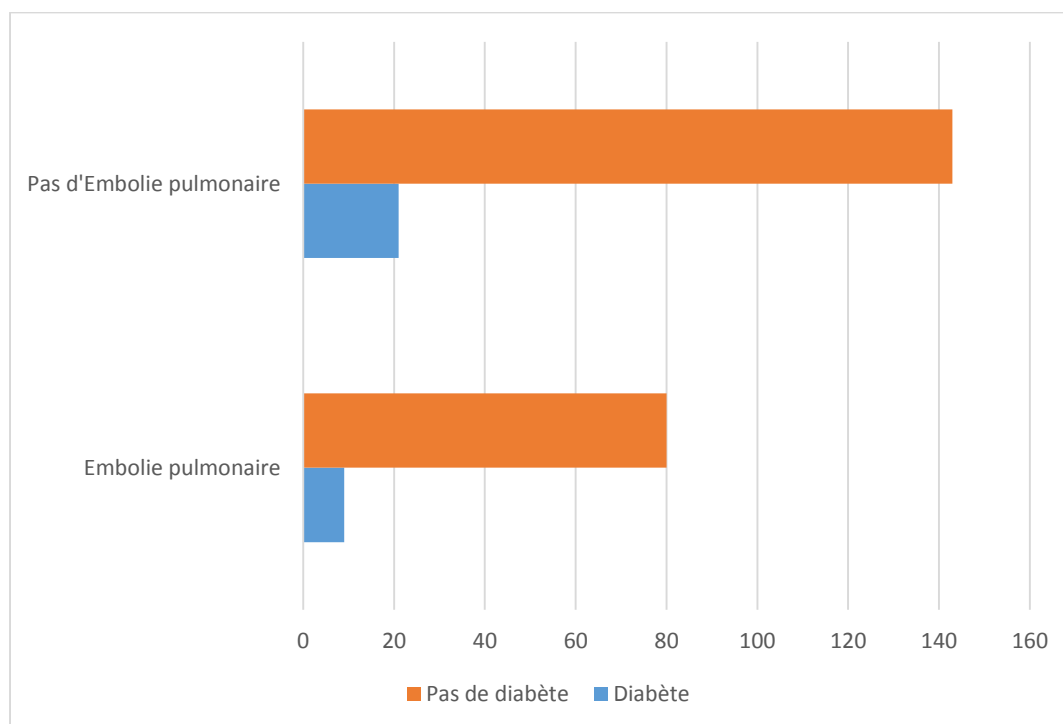
Graphique 5 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport à l'hypertension artérielle

2-5-2-L'embolie pulmonaire et le diabète :

- 30 patients (11.86 %) étaient déjà diagnostiqués pour un diabète (tout type de diabète est pris en compte)
- 9 patients entre les 89 patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire avaient un diabète (10.11%)
- 21 patients (12.04%) entre les 164 patients qui n'ont pas d'embolie pulmonaire étaient diabétiques.

Tableau 10 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport au diabète

	Diabète	Pas de Diabète
Embolie pulmonaire	9	80
Pas d'Embolie pulmonaire	21	143



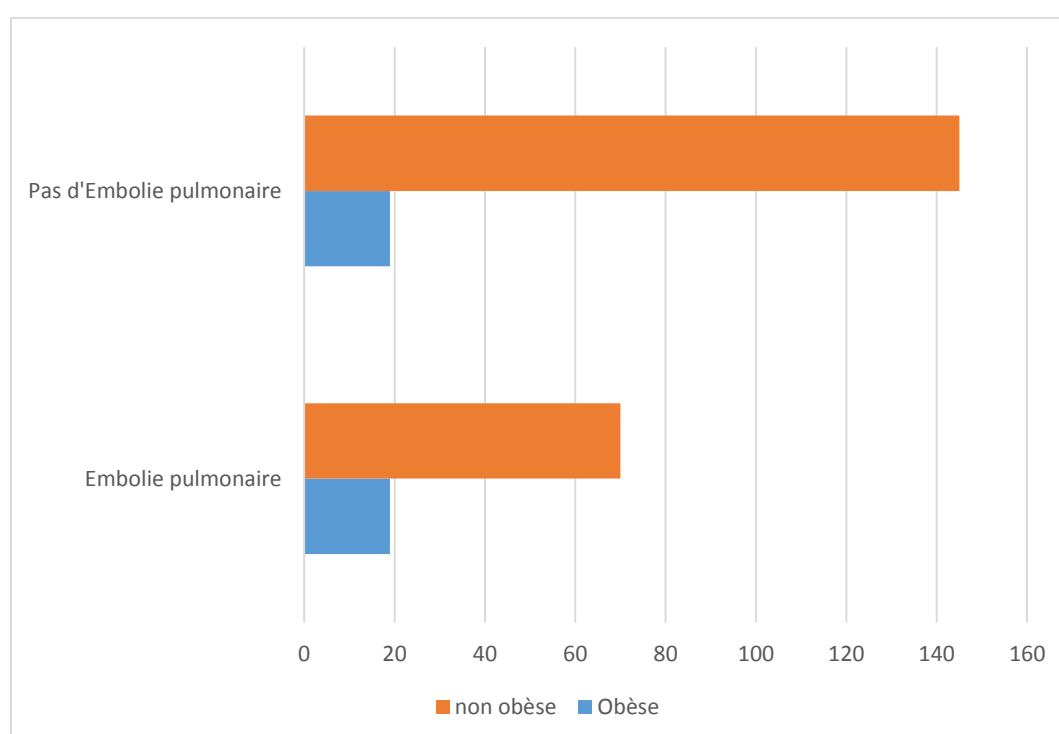
Graphique 6 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport au diabète

2-5-3-L'embolie pulmonaire et l'obésité :

- 38 patients (15.02%) de l'étude étaient obèses (IMC supérieur à 30 kg/m²).
- 19 patients (21.34%) des 89 patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire étaient obèses.
- 19 patients (11.58%) des 164 patients sans embolie pulmonaire étaient obèses.

Tableau 11 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport à l'obésité

	Obésité	Pas d'obésité
Embolie pulmonaire	19	70
Pas d'Embolie pulmonaire	19	145



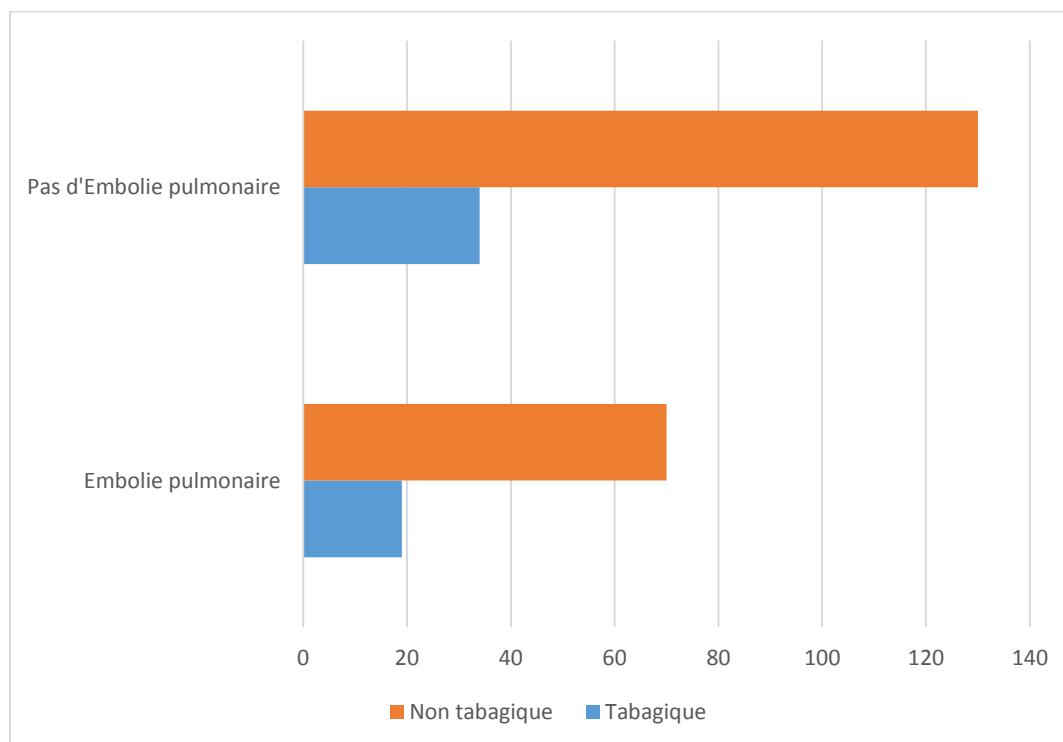
Graphique 7 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport à l'obésité

2-5-4-L'embolie pulmonaire et le tabagisme :

- 53 patients (20.95 %) de l'étude étaient tabagiques.
- 19 patients (21.34 %) des 89 patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire étaient tabagiques.
- 34 patients (20.73%) des 164 patients n'ayant pas d'embolie pulmonaire étaient tabagiques.

Tableau 12 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport au tabagisme

	Tabagisme	Pas de tabagisme
Embolie pulmonaire	19	70
Pas d'Embolie pulmonaire	34	130



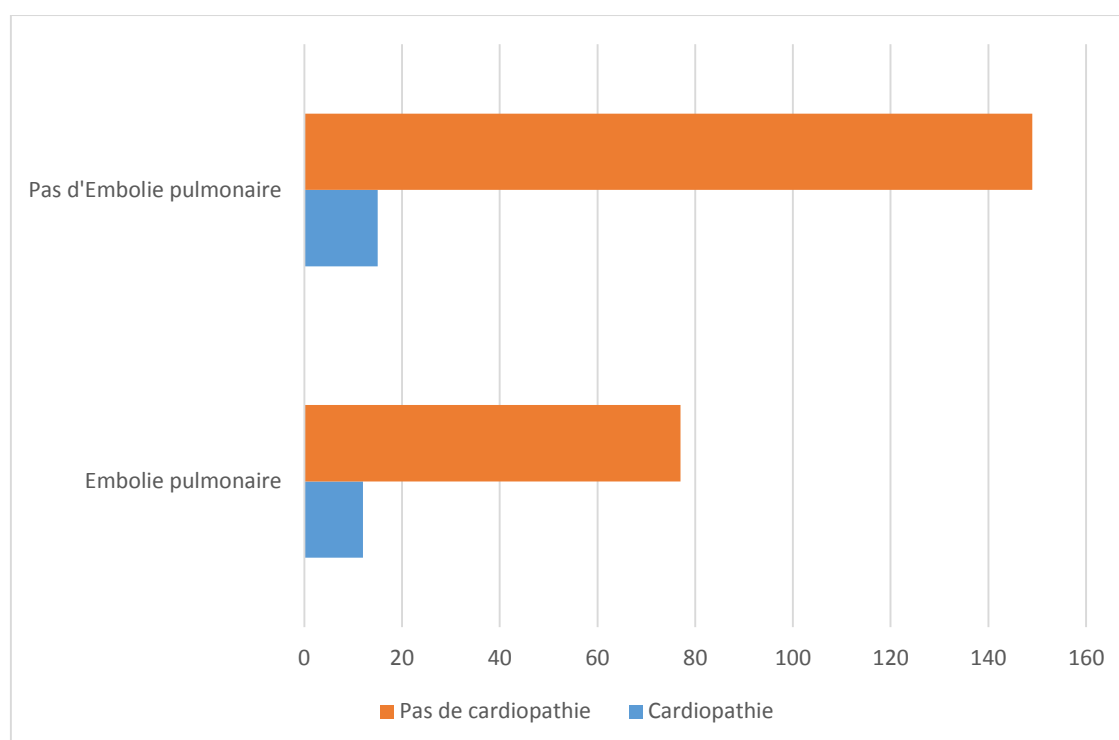
Graphique 8 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport au tabagisme

2-5-5-Embolie pulmonaire et cardiopathies :

- les cardiopathies qu'on a prises en considération dans l'étude sont :
cardiopathies ischémiques, les arythmies, l'insuffisance cardiaque de toutes causes.
- 27 patients de l'étude (10.67%) avaient une cardiopathie
- 12 patients (13.48%) des 89 patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire avaient une cardiopathie.
- 15 patients (8.5%) des 164 patients sans embolie pulmonaire avaient une cardiopathie.

Tableau 13 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport aux cardiopathies

	Cardiopathie	pas de cardiopathie
Embolie pulmonaire	12	77
Pas d'Embolie pulmonaire	15	149



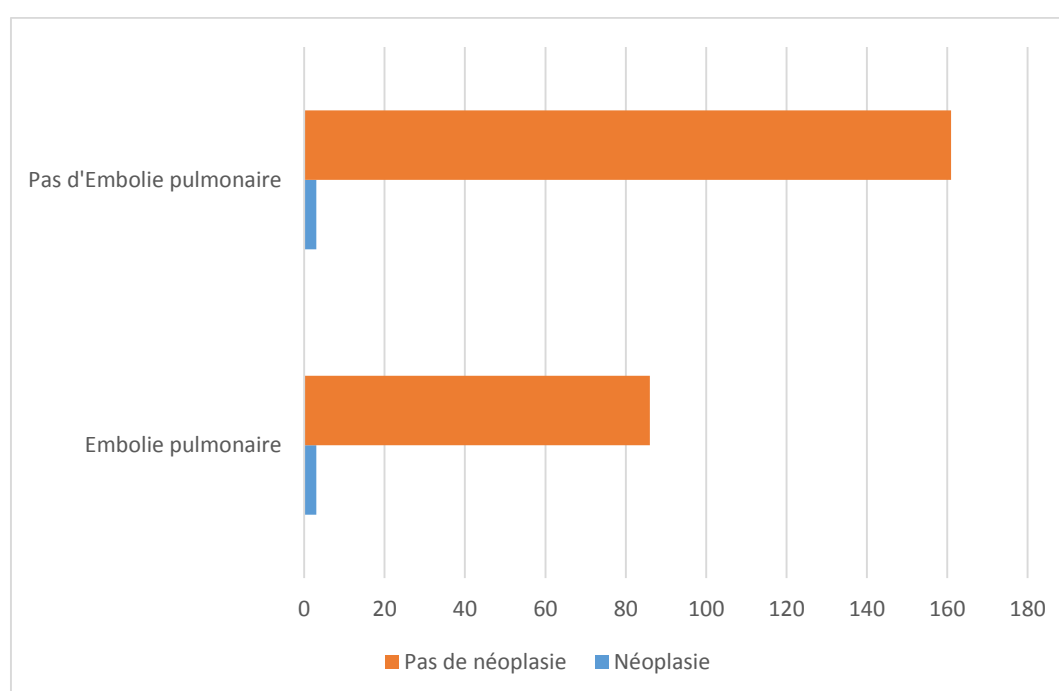
Graphique 9 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport aux cardiopathies

2-5-6-L'embolie pulmonaire et néoplasies :

- 8 patients de l'étude (3.16 %) avaient un cancer actif.
- 5 patients (5.62 %) des patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire avaient un cancer actif.
- 3 patients (1.83%) des patients sans embolie pulmonaire avaient un cancer actif.

Tableau 14 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport aux néoplasies

	Néoplasie	Pas de néoplasie
Embolie pulmonaire	5	84
Pas d'Embolie pulmonaire	3	161



Graphique 10 : incidence de l'embolie pulmonaire par rapport aux néoplasies

2-6 Exploration paraclinique :

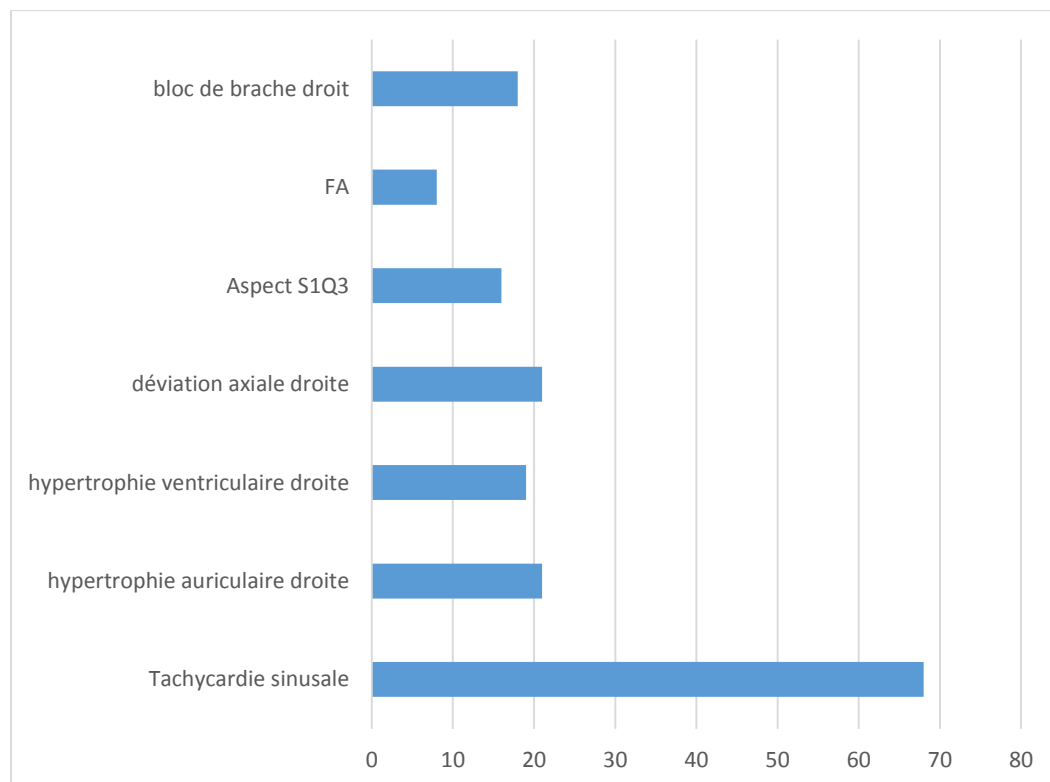
2-6-1 RT-PCR :

- Tous les patients inclus dans l'étude avaient une RT-PCR positive.

2-6-2 Electrocardiogramme :

* des 89 patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire :

- Tachycardie sinusale : 68 patients (76.40 %),
- Hypertrophie auriculaire droite électrique : 21 patients (23.60 %),
- Hypertrophie ventriculaire droite électrique : 19 patients (21.35 %),
- Bloc de branche droit : 18 patients (20.22 %)
- Déviation axiale droite : 21 patients (23.60%),
- Aspect S1Q3 : 16 patients (17.98 %),
- Fibrillation atriale : 8 patients (8.99%),



Graphique 11 : troubles électrique de la population diagnostiquée pour embolie pulmonaire

2-6-3 Bilan biologique :

- valeurs moyennes de bilan biologique des patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire :

Tableau 15 : bilan biologique à l'admission

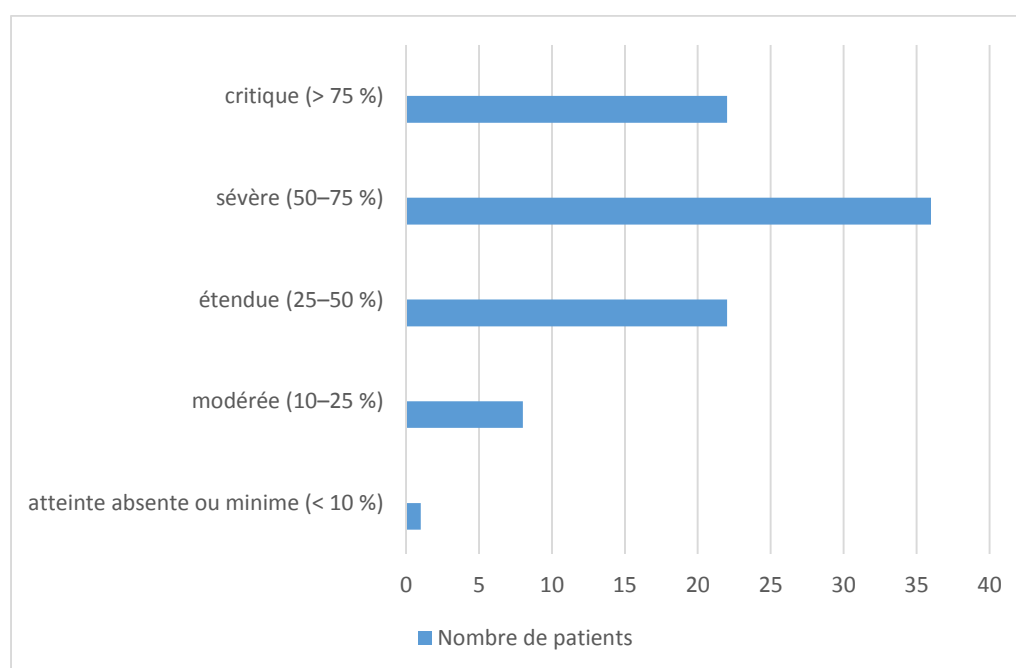
Bilan	statistiques
hb	12,3 g/dl +/- 2,50
GB	8200 /mm ³ [6000 ;14000]
PNN	8790,44 elts/mm ³ +/- 6540
Lymphocytes	1070 +/- 950
Plaquettes	262 000 /mm ³ {[175 000 ;354 000]}
Taux de prothrombine	80,2 % [60 ;98]
ASAT	41,5 UI/L [31,25 ;68]
ALAT	35 UI/L [22 ;57,75]
D-dimères	5465,22 ng/l
Urée	0,42 g/l [0,27 ;0,68]
Créatinine	10,18 mg/l [8,29 ;14,42]
Ferritine	960,04 ug/l +/- 653
LDH	703,83 UI/l +/- 408,15
CRP	166,97 mg/l +/- 127,95
Natrémie	137,93 mmol/l +/- 6,02
Kaliémie	4,41 +/- 0,92
Troponine	12.36 % (n=11) des patients avaient une troponine positive. 55.06 % (n=49) des patients avaient une troponine négative.

2-6-4 TDM THORACIQUE :Incidence de l'embolie pulmonaire par rapport à l'étendu :

- Nombre de patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire par rapport à l'étendue des lésions parenchymateuses liées à l'infection SARS-COV 2 sont illustré dans le tableau.

Tableau 16 : Incidence par rapport à l'étendu (refaire en utilisant les scores consensuels : minime, modéré, étendu, sévère)

Etendu des lésions	Nombre de patients	Pourcentage
atteinte absente ou minime (< 10 %)	1	1.1%
modérée (10-25 %)	8	8.99%
étendue (25-50 %)	22	24.74%
sévère (50-75 %)	36	40.45%
critique (> 75 %)	22	24.72%



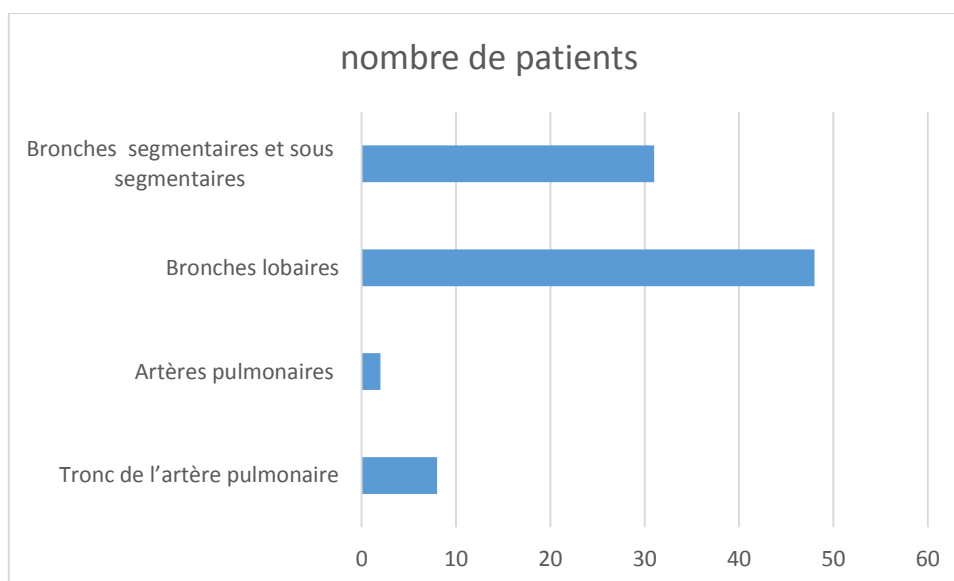
Graphique 12 : embolie pulmonaire par rapport à l'étendue

2-6-5 Caractéristique d'embolie pulmonaire sur angioscanner :A-Siège de l'embolie:

- Tronc de l'artère pulmonaire : 8 patients (8,99 %).
- Artère pulmonaire droite : 1 patient (1,125%).
- Artère pulmonaire gauche : 1 patient (1,125%).
- Bronches lobaires: 48 patients (52,93%)
 - Bronches lobaires droites : 28 patients (31.46%)
 - Lobaire supérieure : 9 patients (10.11%)
 - lobaire moyenne : 10 patients (11.23%)
 - lobaire inférieure : 9 patients (10.11%)
 - Bronches lobaires gauches : 20 patients (22.47%)
 - Lobaire supérieure : 7 patients (7.86%)
 - lobaire inférieure : 13 patients (14.60%)

Bronches segmentaires et sous segmentaires : 31 patients (34,83%)

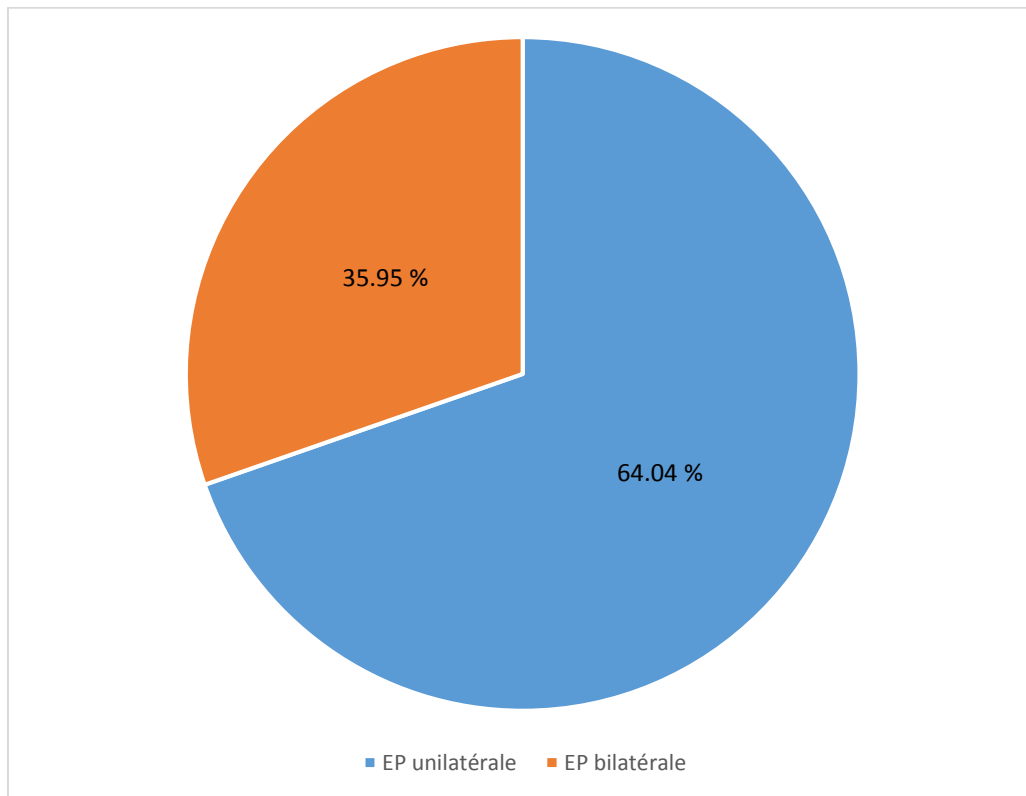
- Bronches segmentaires droites : 18 patients (20.22%)
- Bronches segmentaires gauches : 20 patients (14.60%)



Graphique 13 : localisation d'embolie pulmonaire

B-Embolie pulmonaire unilatérale ou bilatérale :

- 57 patients avait une embolie pulmonaire unilatérale (64,04 %)
- 32 patients avait une embolie pulmonaire bilatérale (35,95 %)



Graphique 14 : la prévalence de l'embolie pulmonaire bilatérale

C-Siège de l'embolie lors d'une embolie pulmonaire bilatérale :

*2 patients avaient une embolie bilatérale sur les 2 artères pulmonaires.

*16 patients avaient une embolie segmentaire.

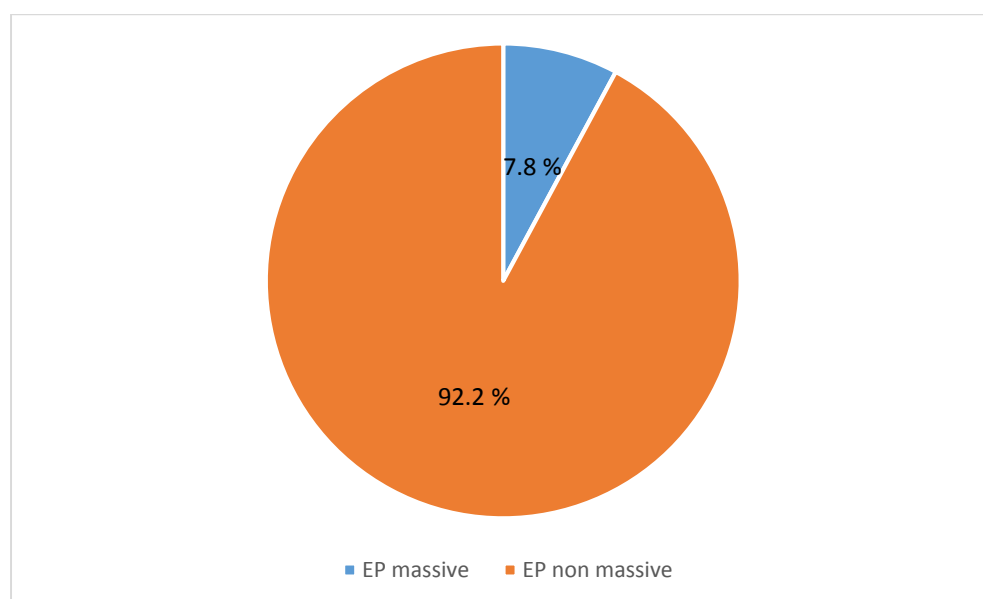
*7 patients avaient une embolie sous segmentaire.



Graphique 15 : siège de thrombus en cas d'embolie pulmonaire bilatérale

D- Embolie pulmonaire massive :

- L'embolie pulmonaire massive se définit par une obstruction de plus de 50% du lit vasculaire pulmonaire. C'est une complication mortelle de la maladie thromboembolique.
- Sur 89 patients diagnostiqués pour une embolie pulmonaire, seuls 7 (7,8 %) patients avaient une embolie pulmonaire massive.



Graphique 16 : prévalence de l'embolie pulmonaire massive sur l'étude

3- Evolution :

- L'Évolution était favorable chez 62 patients (69.67 %), avec une résolution des symptômes, amélioration de l'état hémodynamique après une médiane d'hospitalisation de 15.7 jours en réanimation et unité de soins intensifs COVID-19, puis branchement en consultation cardiologie et médecine interne.
- Évolution marquée par la survenue de complication chez 27 patients (30.33 %)

4-Complications :

- 27 patients (30.33 %) durant leur séjour ont présenté une ou des complications :

A-Complications circulatoire :

- 18 patients (20.22 %) ont installé une insuffisance cardiaque droite.
- 8 patients (8.99 %) ont installé une insuffisance circulatoire.

B-Complications respiratoire :

- 22 patients (24.72 %) ont installé une insuffisance respiratoire.

C-Hémorragies :

- 2 patients (2.25 %) hospitalisés et traités pour embolie pulmonaire ont présenté une hémorragie durant leur séjour.

D-Décès :

- 7 patients (7.86 %) décédés des 89 patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire.

5-Modalités thérapeutiques :

La prise en charge des patients est essentiellement symptomatique ; elle se base sur le protocole défini par la commission scientifique du ministère de la santé qui a opté pour un traitement associant chloroquine/hydroxychloroquine et azithromycine plus la vitaminothérapie (zinc, Vitamine C). Avec une anticoagulation efficace selon le protocole national chez les patients ayant une infection COVID sévère, suspects ou diagnostiqués pour embolie pulmonaire.

- Prise en charge ventilatoire :

- ✓ Oxygénothérapie : utilisée chez 50 patients (56.18%)
- ✓ Décubitus ventral : utilisé chez tous les patients en fonction de leurs tolérances.
- ✓ Ventilation non invasive : utilisée chez 12 patients (13.48%)

- ✓ Intubation : 22 patients (24.72 %) étaient intubés pour insuffisance respiratoire aigue
- Thérapie antivirale :
 - ✓ 16.85 % (n=15) des patients ont reçu du Lopinavir.
 - ✓ 83.15 % (n=74) des patients n'ont pas reçu d'antiviral.
- Anticoagulation :
 - ✓ 77 patients (86.52 %) étaient sous héparine bas poids moléculaire à dose curative.
 - ✓ 12 patients (13.48 %) étaient sous héparine non fractionnée.
- Assistance circulatoire chez les patients en détresse hémodynamique : (n= 8 patients)
 - ✓ Dobutamine pour une dose de 5 gamma/Kg/min puis dose croissante jusqu'à 20 gamma/kg/min
 - ✓ Recours à la noradrénaline en cas de persistance de l'état de choc sous dobutamine à partir d'une dose de 0.25 gamma/kg/min.

DISCUSSION

En Décembre 2019, un nouveau virus provoquant des infections respiratoires sévères a émergé en Chine, à Wuhan, dans la province d'Hubei. Son incidence a très vite explosé, d'abord dans la région du Wuhan, puis dans les autres régions de Chine et d'autres pays de l'Asie du Sud-Est. Le 31 janvier 2020, de nombreux pays ayant notifié des cas, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré ce nouveau coronavirus comme une « urgence de santé publique de portée internationale ». La maladie causée par le « coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère » (SARS-CoV-2) a été dénommée le 11 février 2020 « CoronaVirus Disease 2019 » (COVID-19). Le 20 février 2020, un premier patient a été diagnostiqué en Italie dans la région de Lombardie. Depuis, l'épidémie s'est propagée en Italie avant de s'étendre aux autres pays d'Europe, puis sur tous les continents. Enfin, le 11 mars 2020, l'OMS a déclaré COVID-19 pandémique.

- **Justification de l'étude :**

- Outre les manifestations classiques de l'infection à SARS COV 2, il a rapidement été mis en évidence le caractère pro thrombotique de cette pathologie que ce soit par ses caractéristiques intrinsèques ou par le biais des facteurs de risque thromboembolique classique.

Les premières séries descriptives, émergents de la Chine, ont suggéré la présence d'anomalies des paramètres de l'hémostase au cours de la COVID-19, consistant principalement en une augmentation des D-Dimères [264, 265, 266, 267]. Des études observationnelles dédiées ont décrit une incidence élevée d'évènement thromboembolique au cours de la COVID-19. La grande hétérogénéité de ces études en termes de méthodologie de diagnostic (recherche systématique ou non de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire, dosage systématique ou non des D-Dimères), de traitement anticoagulant ou de sévérité de l'infection s'est traduite par de grandes différences d'incidences de la pathologie thromboembolique allant de 3 à 85 % [268 - 271]. La figure 28 résume les incidences d'ETEV retrouvées dans les études publiées

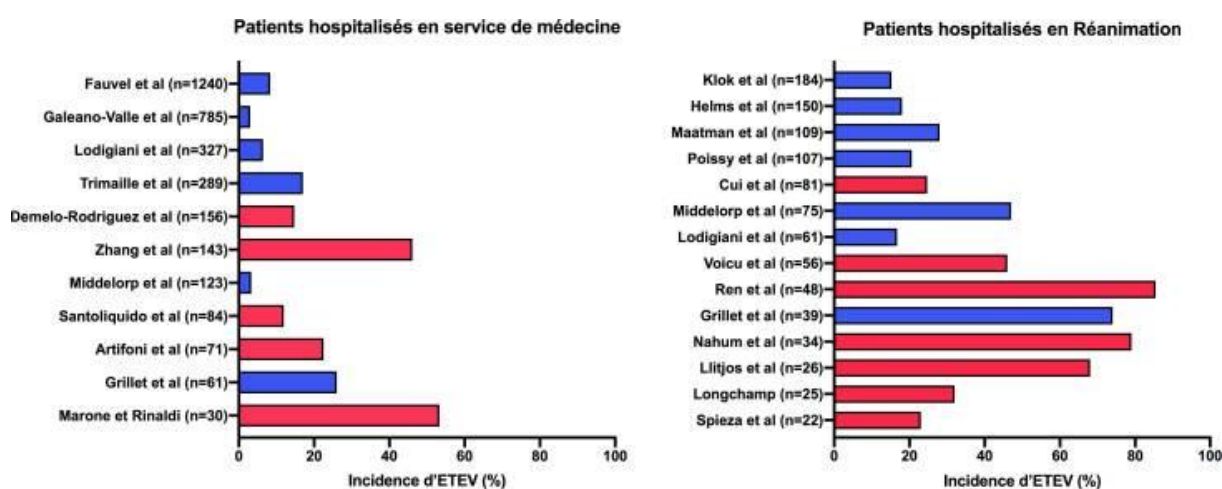


Figure 28 : Incidence des événements thromboemboliques veineux chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Les études observationnelles sans dépistage systématique des événements thromboemboliques veineux sont représentées en bleu. Les études ayant utilisé un dépistage systématique des événements thromboemboliques veineux sont représentées en rouges. EVEV : événements thromboemboliques veineux.

Le nombre de patients atteints d'une EP a augmenté de 97,4 % entre la période préalable au COVID-19 (2017-2019) et l'ère du COVID-19. Le pourcentage d'hospitalisations liées à une EP a augmenté de 1,3 % à 3,7 %. [272]

1. L'incidence de l'embolie pulmonaire dans l'étude

Dans notre étude l'incidence de l'embolie pulmonaire était de 35.17 % chez l'ensemble des patients ayant fait l'angioscanner thoracique sur une suspicion d'embolie,

- Sur une série réalisée en Service de radiologie du CHU Lille en France étalée sur 1 mois (mois mars 2020), 107 patients avec RT PCR positive ont réalisé un angioscanner pour suspicion d'embolie pulmonaire, 22 (20.6 %) patients avaient une embolie pulmonaire, [273].
- Sur une autre série colligée au Service de radiologie de l'Hôpital Européen Georges-Pompidou Paris sur une durée de 1 mois (avril 2020), 137 patients avec RT PCR positive ont réalisé un angioscanner, 32 patients avaient une embolie pulmonaire soit un pourcentage de 24%. [274]
- L'expérience aussi du service de Radiologie d'Henry Ford en Angleterre a montré une incidence d'embolie pulmonaire de 22 %, sur une étude de 1 mois (avril 2020) portant sur 328 patients ayant une RT-PCR positive avec des signes d'embolie pulmonaire. [275]
- Le service de Radiologie de l'Hôpital de Strasbourg, France a conclu que l'incidence de l'embolie pulmonaire chez les patients COVID suspects d'embolie est de 30%, sur un échantillon de 106 patients ayant une RT-PCR positif. [276]
- Sur une série de service de Radiologie de CHU de Besançon, incluant 100 patients COVID 19 positifs, 23 patients avaient une embolie pulmonaire, pour une prévalence de 23%. [277].
- Sur une Série à l'Hôpital Ain Shams University, Cairo, Egypt, l'incidence de l'EP déclarée par le service de radiologie est à 41.7 %, pour un échantillon de 97 patients et une durée d'étude de 1 mois. [278]
- Une prévalence de 41,7%, remarqué en service de radiologie de l'Hôpital de Valence sur un échantillon de 62 patients. [279]

- Nos résultats étaient proches de ceux des séries mentionnés ci-dessus [279] [278], plus élevés des résultats des [273, 274, 275, 277], cela est probablement dû aux différentes méthodes de recueil de données, des critères d'inclusion dans ces études et la taille de l'échantillon. Mais l'ensemble de ces études confirment l'incidence élevée de l'embolie pulmonaire au cours de l'infection SARS COV 2.
- La maladie thromboembolique, particulièrement l'embolie pulmonaire constitue une complication fréquente d'hospitalisation à long cours que nécessitent souvent les patients avec une infection COVID-19, les *lésions endothéliales* causées par l'invasion virale, l'*état d'hypercoagulabilité* qui fait suite à l'infection COVID-19 prouvé par plusieurs études, décrit actuellement comme thrombo-inflammation et *la stase* favorisée par l'hospitalisation à long cours constituent les 3 éléments physiopathologiques de la triade de Virchow [280].
- À cet ensemble s'ajoute souvent des facteurs de risques thromboemboliques préexistant chez les patients hospitalisés responsables ainsi d'une incidence élevée d'évènement thromboembolique dont l'embolie pulmonaire, il faut savoir que l'incidence de l'embolie pulmonaire est toujours sous-estimée du fait de la sévérité de l'infection et le recourt fréquent à la ventilation mécanique, entre 5 à 10 % patients nécessitent une ventilation mécanique [281] rendent difficile le déplacement des patients pour les investigations.

2. Caractères démographiques :

A. Age :

- L'âge constitue classiquement un facteur de risque de survenu de complication thromboembolique, l'ensemble des études mentionnées ci-dessous confirme que cette incidence est importante chez les sujets âgés, il est retenu actuellement qu'un âge supérieur à 65 ans constitue un facteur de risque thromboembolique [285], L'âge élevé s'associe encore avec des comorbidités surtout cardiovasculaires qui peuvent expliquer l'incidence et la surmortalité hospitalières observée surtout chez les patients âgés. [286]

Tableau 17 : comparaison d'âge moyen de survenu d'embolie pulmonaire avec autres études

Etudes	Taille d'échantillon	Age moyen
Série du CHU de Lille [273]	107 patients	60 ans
l'étude de l'Hôpital Européen Georges-Pompidou Paris [274]	137 patients	64 ans
l'étude de l'Hôpital Henry Ford [275]	328 patients	59 ans
série du Service de radiologie de l'Hôpital de Strasbourg [276]	106 patients	64 ans
série du Service de radiologie de l'Hôpital de Besançon [282]	100 patients	66 ans
Une série de l'Hôpital Universitaire de Beijing [283]	81 patients	59.9 ans
Série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [284]	157 patients	68.1 ans
Notre étude	89 patients	55.2 ans

B. Sexe :

En ce qui concerne le sexe, à ce jour, différentes études ont abordé l'incidence de l'embolie pulmonaire chez les patients atteints de la COVID-19, les résultats étaient cohérents, avec une prédominance masculine selon les différentes séries.

Dans notre étude, sur les 89 patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire, 53 (59,55 %) étaient du sexe masculin, et 36 (40,45 %) étaient du sexe féminin, ce qui est concordant avec les données de la littérature :

Tableau 18 : comparaison d'incidence d'embolie pulmonaire par rapport au sexe avec autres études

Etudes	Taille d'échantillon	Sexe	
		Hommes %	Femmes %
Série du CHU de Lille [273]	107 patients	70%	30%
l'étude de l'Hôpital Européen Georges-Pompidou Paris [274]	137 patients	69%	31%
l'étude de l'Hôpital Henry Ford [275]	328 patients	67%	33%
Une série de l'Hôpital Universitaire de Beijing [283]	81 patients	54%	46%
Série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [284]	157 patients	65%	35%
série effectuée à l'Hôpital universitaire de Wuhan [289]	48 patients	54%	46%
Notre étude	89 patients	59.55%	40.45%

- Les résultats ci-dessus montrent que l'incidence était plus importante chez le sexe masculin, qui constitue actuellement de façon isolée un facteur de risque thromboembolique dans le cadre de l'infection SARS-COV 2.[282]

3- La clinique des patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire :

- La suspicion clinique de l'embolie pulmonaire dans le cadre de l'infection COVID-19 est un véritable challenge, du fait d'abord de l'absence de signes cliniques pathognomoniques de l'embolie et la ressemblance de ces signes cliniques avec ceux de la forme sévère de la COVID-19, dans notre étude 91.01 % des patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire avaient une dyspnée ce qui est déjà décrit par Wu et al [187], Zhou et al [188], Guan et al [189], ces auteurs ont conclu que l'aggravation aiguë de l'état respiratoire doit faire suspecter directement une embolie pulmonaire.
- Les palpitations étaient présentes chez 55.06 % de nos patients, l'augmentation de la fréquence cardiaque constitue le premier signe cardiaque qui suite une agression telle l'augmentation aiguë de la postcharge droite, Zhou et al [188] ont mentionnés dans leur étude que l'augmentation de la fréquence cardiaque à plus de 125 b/min est souvent associée à une embolie pulmonaire.
- 23.60 % des patients de notre étude avaient des douleurs thoraciques, atypiques comme décrites, mais souvent associées à une grande urgence dont l'embolie pulmonaire, le syndrome coronaire aigu et la myocardite qui sont tous des complications fréquentes des formes sévères de l'infection COVID-19.
- La syncope, l'insuffisance cardiaque droite, l'état de choc constituent des signes de gravité de l'embolie pulmonaire, la présence d'un de ces signes signifie la localisation proximale probable du thrombus et l'évolution souvent fatale.

4- L'embolie pulmonaire et les comorbidités :

4.a L'embolie pulmonaire et l'hypertension artérielle :

-L'hypertension artérielle constitue un facteur de risque cardiovasculaire majeur, s'associe à des modifications de l'architecture et de la fonction endothéliale, le virus cible comme ligand le récepteur ACE 2, surexprimé chez les malades hypertendus, cela explique la survenue fréquente des formes graves de l'infection chez les hypertendus, Wang et al [295] ont prouvé dans leur travail que 46 % des patients admis en réanimation avaient l'hypertension comme antécédent, dans notre étude 34.83 % diagnostiqués pour embolie pulmonaire étaient des hypertendus, ce qui est compatible avec les études citées ci-dessous, ce résultat peut ne pas être associé que la dysfonction endothéliale et la surexpression d'ACE 2, mais aussi à l'âge avancé, les tares cardiovasculaires fréquentes au cours de l'hypertension artérielle, et aussi aux bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone utilisés dans la thérapeutique de l'hypertension artérielle et qui augmentent l'expression vasculaire de l'ACE 2.

Tableau 19 : Prévalence de l'hypertension artérielle chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire

Etude	Taille d'échantillon	Prévalence d'HTA en cas d'embolie pulmonaire	Prévalence d'HTA en absence d'embolie pulmonaire
Série du Service de radiologie de l'Hôpital de Strasbourg [276]	106 patients	50.8 %	63 %
Série du service de radiologie de l'hôpital de Valencia [279]	64 patients	50 %	51 %
Série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [284]	157 patients	56.1 %	41.3 %
Série effectuée à l'Hôpital universitaire de Wuhan [289]	48 patients	42.8 %	36.4 %
Série de l'Hôpital universitaire Massachusetts, USA [291]	84 patients	48 %	53 %
Etude prospective espagnole sur 17 services d'accueil des patients COVID-19 [292]	74814 patients	53 %	46.1 %
Série de l'Hôpital Saint Denis, France [293]	34 patients	33 %	47 %
Etude rétrospective sur 13 unités de soins intensives cardiologique en Italie [294]	689 patients	57.1 %	46 %
Notre étude	89 patients	34.83 %	25 %

4.b L'embolie pulmonaire et le diabète :

-Le diabète est une maladie chronique responsable d'une atteinte de la macro et la microcirculation, Le risque associé au diabète variait de manière importante selon les études. Cette hétérogénéité pourrait être expliquée par le niveau d'HbA1c, ou le type de diabète, et pourrait également être liée à l'utilisation dans ces études de différentes définitions du diabète ou encore de différences dans la prise en compte des facteurs d'ajustement [296]. Le pourcentage des patients diabétique dans notre étude ayant ou pas une embolie pulmonaire est bas par rapport aux études mentionnées ci-dessous, cela signifie surtout que la maladie est encore sous diagnostiquer dans notre contexte, en analysant l'ensemble des valeurs entre les deux groupes, on ne trouve pas de différence significative, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de liens de causalité direct entre le diabète et l'embolie pulmonaire, le diabète peut avoir un lien indirect du fait de son effet néfaste sur l'endothélium.

Tableau 20 : Prévalence du diabète chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire.

Etude	Taille d'échantillon	Prévalence du diabète en cas d'embolie pulmonaire	Prévalence du diabète en absence d'embolie pulmonaire
Série du Service de radiologie de l'Hôpital de Strasbourg [276]	106 patients	27 %	13.6 %
Série du service de radiologie de l'hôpital de Valencia [279]	64 patients	24 %	8 %
Série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [284]	157 patients	10.3 %	10.9 %
Série effectuée à l'Hôpital universitaire de Wuhan [289]	48 patients	19.7 %	18.1%
Série de l'Hôpital universitaire Massachusetts, USA [291]	84 patients	16 %	35 %
Etude prospective espagnole sur 17 services d'accueil des patients COVID-19 [292]	74814 patients	22.3 %	16 %
Série de l'Hôpital Saint Denis, FRANCE [293]	34 patients	44%	43 %
Etude rétrospective sur 13 unités de soins intensives cardiologique en Italie [294]	689 patients	25 %	22 %
Notre étude	89 patients	10.11%	12.04 %

4.c L'embolie pulmonaire et l'obésité :

Zhou et al [118] ont montré que l'obésité est un facteur de risque de survenue des formes grave de l'infection à COVID 19, plus de 32 % des sujets avec un IMC supérieur à 30 kg/m² nécessitaient une hospitalisation en milieu de réanimation, du fait de l'expression de l'ACE 2 sur les adipocytes et les maladies cardiovasculaires souvent associées à l'obésité.

L'obésité constitue un facteur de risque classique de la maladie thromboembolique veineuse. le risque d'une thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire est multipliée fois deux chez les sujets obèses par rapport au non obèses [288], l'obésité modifie la concentration des facteurs de coagulation circulant ce qui crée une ambition pro-coagulante de base, à laquelle s'ajoutent la mobilité réduite et les maladies cardiovasculaires associées.

-Notre étude rejoint les études mentionnées dans la présence significative de l'obésité dans le groupe diagnostiqué pour embolie pulmonaire.

Tableau 21: Prévalence de l'obésité chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire.

Etude	Taille d'échantillon	Prévalence de l'obésité en cas d'embolie pulmonaire	Prévalence de l'obésité en absence d'embolie pulmonaire
Série du Service de radiologie de l'Hôpital de Strasbourg [276]	106 patients	35.6 %	23 %
Série du service de radiologie de l'hôpital de Valencia [279]	64 patients	6.2 %	5.2 %
Série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [284]	157 patients	47 %	50 %
Série effectuée à l'Hôpital universitaire de Wuhan [289]	48 patients	17.1 %	8%
Série de l'Hôpital universitaire Massachusetts, USA [283]	84 patients	35 %	16 %
Etude prospective espagnole sur 17 services d'accueil des patients COVID-19 [291]	74814 patients	22.1 %	20.3 %
Série de l'Hôpital Saint Denis, FRANCE [293]	34 patients	9.6 %	4.8 %
Etude rétrospective sur 13 unités de soins intensives cardiologique en Italie [294]	689 patients	22.1 %	20.3 %
Notre étude	89 patients	21.34 %	11.58 %

4.d L'embolie pulmonaire et le tabagisme :

-Plusieurs études observationnelles ont rapidement remarqué une faible prévalence de fumeurs parmi des sujets ayant un test RT-PCR [297-300] ou une sérologie [301-302] positive pour le SARS-CoV2 par rapport à une population de référence. Cette constatation est troublante et contre-intuitive, car fumer, du fait de l'impact structurel sur les voies respiratoires et d'une altération des défenses immunitaires, rend les fumeurs plus sensibles aux infections virales et bactériennes pulmonaires [303] et donc théoriquement au SARS-CoV2.

Une vaste méta-analyse récemment actualisée [304] semble confirmer cette faible prévalence, y compris en ne retenant parmi les études avec Covid-19 authentifiée que les 19 études ayant la meilleure qualité. Dans cette méta-analyse, les fumeurs actifs ont un moindre risque d'être testés positifs aux SARS-CoV2 que les sujets n'ayant jamais fumé (RR = 0,72, IC 95 % = 0,57-0,89). Par contre, il n'y a pas de différence entre les ex-fumeurs et les sujets n'ayant jamais fumé (RR = 1,02, IC 95 % = 0,92-1,13).

Une des explications avancées pour cette faible prévalence de fumeurs serait une protection en lien avec la nicotine [305, 306]. L'hypothèse est une implication du récepteur ACE2. Les interprétations sont cependant contradictoires [307-309]. L'expression de ce récepteur est augmentée chez les fumeurs [310], ce qui devrait être à l'origine d'une plus grande susceptibilité à l'infection. Certains auteurs avancent l'idée, mais pas les preuves expérimentales d'une protection, invoquant au contraire une régulation à la baisse des récepteurs ACE2 ou encore une implication du récepteur nicotinique de l'acétylcholine dans la propagation et la physiopathologie de la Covid-19. En l'état actuel des connaissances, il est impossible de trancher avec certitude et des études doivent être réalisées pour évaluer ces hypothèses. À noter qu'une distinction doit également être faite entre l'effet du tabagisme actif par exposition à la fumée et l'apport pur nicotinique par l'administration de la nicotine substitutive.

-le tabagisme accroît le risque de maladie thromboembolique surtout s'il est associé aux autres facteurs de risques cardiovasculaires, sur notre étude, il n'avait pas de différence significative entre les deux groupes ce qui nous n'a pas permis de classer le tabagisme comme facteur de risque de survenu d'embolie pulmonaire dans le contexte d'infection à SARS COV 2, même les études comparatives n'ont pas prouvé une incidence élevée d'embolie pulmonaire chez les tabagiques, par contre le tabagisme ancien était identifié comme facteur de risque de survenu des formes graves d'infection [311].

Tableau 22 : Prévalence du tabagisme chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire.

Etude	Taille d'échantillon	Prévalence du tabagisme en cas d'embolie pulmonaire	Prévalence du tabagisme en absence d'embolie pulmonaire
Série du service de radiologie de l'hôpital de Valencia [279]	64 patients	18 %	8 %
Série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [284]	157 patients	6.8 %	8 %
Série effectuée à l'Hôpital universitaire de Wuhan [289]	48 patients	10.9%	15%
Série de l'Hôpital universitaire Massachusetts, USA [291]	84 patients	12 %	10 %
Etude prospective espagnole sur 17 services d'accueil des patients COVID-19 [292]	74814 patients	16.1 %	10.1 %
Série de l'Hôpital Saint Denis, Italie [293]	34 patients	12.1%	13 %
Etude rétrospective sur 13 unités de soins intensives cardiologique en Italie [294]	689 patients	27 %	25 %
Notre étude	89 patients	21.34%	20.73 %

4.e L'embolie pulmonaire et les cardiopathies :

- Les cardiopathies prise en considération dans l'étude : la cardiopathie ischémique, les arythmies et les insuffisances cardiaques de toutes causes confondues.
- Il est prouvé que les sujets ayant une cardiopathie antérieure ont une malchance de développer les formes graves de l'infection COVID-19, de décompenser leurs cardiopathies et leurs arythmies [312] ;
- Concernant le risque thromboembolique, les cardiopathies constituent souvent l'évolution ultime des facteurs de risques cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, l'âge, le sexe masculin qui sont considérés déjà comme facteurs de risques de complications thromboemboliques dans le contexte d'infection COVID-19. D'autre part il est admis qu'au cours de l'insuffisance cardiaque s'objective une augmentation du tonus du système rénine angiotensine aldostérone avec une augmentation d'expression du récepteur ACE 2, [313] aussi l'utilisation des bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone qui constituent un palier de prise en charge. Pour tout cela et en prennent comptes les résultats de notre étude et les études comparatives les cardiopathies sont considérés comme un facteur de risque de survenu de l'embolie pulmonaire au cours de la COVID-19.

Tableau 23 : Prévalence des cardiopathies chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire.

Etude	Taille d'échantillon	Prévalence des cardiopathies en cas d'embolie pulmonaire	Prévalence des cardiopathies en absence d'embolie pulmonaire
Série du Service de radiologie de l'Hôpital de Strasbourg [276]	106 patients	6.8 %	1.2 %
Série du service de radiologie de l'hôpital de Valencia [279]	64 patients	16 %	4 %
Série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [284]	157 patients	3.6 %	1.2 %
Série effectuée à l'Hôpital universitaire de Wuhan [289]	48 patients	13 %	2.1 %
Etude prospective espagnole sur 17 services d'accueil des patients COVID-19 [292]	74814 patients	53 %	46.1 %
Série de l'Hôpital Saint Denis, France [293]	34 patients	5.1 %	1.6 %
Etude rétrospective sur 13 unités de soins intensives cardiologique en Italie [294]	689 patients	14 %	3.5 %
Notre étude	89 patients	5.62%	1.83%

4.f L'embolie pulmonaire et les néoplasies :

L'association de maladie veineuse thromboembolique et néoplasie est fréquente. En effet, l'existence d'un cancer actif chez un patient est un facteur de risque connu de la maladie thromboembolique et, inversement, la découverte d'un premier épisode de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire peut être le mode de révélation d'un cancer. L'incidence de la maladie thromboembolique est en augmentation constante chez les patients cancéreux, en particulier lors d'un traitement par chimiothérapie. Une étude a estimé que près de 8 % des patients atteints d'un cancer présenteront au moins 1 épisode thromboembolique au cours de l'évolution de leur maladie [314]. La présence d'un cancer multiplie par 4 à 7 le risque de maladie thromboembolique. Par ailleurs, 10 % des patients admis pour un premier épisode de maladie thromboembolique considérée comme idiopathique vont développer un cancer dans les 2 années qui suivent [315].

Les patients cancéreux cumulent très souvent plusieurs facteurs de risque acquis de la maladie thromboembolique: alitement, chirurgie, immobilisation, présence d'une voie veineuse centrale, compression veineuse extrinsèque, etc. Certains traitements spécifiques du cancer, comme la chimiothérapie [316], la radiothérapie, les transfusions sanguines, les facteurs de croissance hématopoïétique et l'érythropoïétine favorisent aussi la maladie thromboembolique.

-un cancer actif fait partie de tous le score de prétest d'embolie pulmonaire, dans notre étude l'incidence d'embolie pulmonaire a été marquée chez les patients ayant un cancer actif.

Tableau 24 : Prévalence d'une néoplasie chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire et les patients sans embolie pulmonaire.

Etude	Taille d'échantillon	Prévalence des néoplasies en cas d'embolie pulmonaire	Prévalence des néoplasies absence d'embolie pulmonaire
Série du Service de radiologie de l'Hôpital de Strasbourg [276]	106 patients	3.4 %	0.3 %
Série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [284]	157 patients	6.8 %	1.8 %
Série effectuée à l'Hôpital universitaire de Wuhan [289]	48 patients	2.8 %	0.3 %
Série de l'Hôpital universitaire massachusetts, USA [291]	84 patients	16 %	6 %
Etude prospective espagnole sur 17 services d'accueil des patients COVID-19 [292]	74814 patients	26.1 %	12.1 %
Série de l'Hôpital Saint Denis, France [293]	34 patients	4 %	0 %
Notre étude	89 patients	5.62 %	0.9 %

5-Exploration paraclinique :

5.1 – RT PCR :

- L'ensemble des malades inclus dans notre étude avaient une RT-PCR positive.

5.2 – Électrocardiogramme et embolie pulmonaire :

-les troubles électriques remarqués chez la population diagnostiqués sont :

- ✓ Tachycardie sinusale : 68 patients (76.40 %),
 - ✓ Hypertrophie auriculaire droite électrique : 21 patients (23.60 %),
 - ✓ Hypertrophie ventriculaire droite électrique : 19 patients (21.35 %),
 - ✓ Bloc de branche droit : 18 patients (20.22 %)
 - ✓ Déviation axiale droite : 21 patients (23.60%),
 - ✓ Aspect S1Q3 : 16 patients (17.98 %),
 - ✓ Fibrillation atriale : 8 patients (8.99%),
- L'électrocardiogramme n'est pas une preuve sensible en matière de diagnostic d'embolie pulmonaire. Dans certains cas apparaissent des altérations qui accentuent la suspicion et appuient le diagnostic. Mais même chez certains patients souffrant d'embolie pulmonaire massive, ces altérations ne sont pas toujours présentes. Il est à mentionné que ces troubles sont compatibles avec un cœur pulmonaire aigu, ces modifications électriques peuvent être présente en cas d'une pneumonie sévère qui est souvent le cas chez nos patients, ce qui limite le rôle de l'électrocardiogramme dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire en cas d'infection à SARS-COV-2. En contre-partie l'apparition d'une de ces modifications électriques doit suspecter le diagnostic. [317]

5.3-Biologie :

a. Numération formule sanguine :

La lymphopénie et la leucopénie étaient les deux anomalies de l'hémogramme les plus régulièrement retrouvées dans les différentes études. Tandis que l'anémie et la thrombopénie semblaient être plus rares.

a.1. Leucocytes :

Dans notre étude l'hyperleucocytose à PNN a été rapportée dans 10,23 % des cas. En comparaison avec d'autres études, notre résultat était proche de celle trouvée dans l'étude de Ketfi et al [318].qui était de 12 %, et inférieur à celle trouvée par wu et al [319].qui était de 34.5%.

La leucopénie dans notre étude était présente dans 12.36 % des cas. Ce résultat était proche des données de la littérature où la leucopénie était de 10,7 % dans l'étude de Ketfi et al. Mais loin de 33,7 % des patients selon Guan et al et 37,2 % de cas de leucopénie étaient rapporté par Liu K et al [320]. Ceci montre l'importance de cette anomalie biologique dans l'orientation diagnostique.

a.2. Lymphocytes :

La lymphopénie dans notre résultat était présente dans 11.23 % des cas. Ce résultat était discordant avec les données de la littérature où la lymphopénie était de 83.2% dans l'étude de Guan et al [321]. 64% des patients selon wu et al et 40% de cas de lymphopénie étaient rapportés par Zhou et al [322]. Ceci peut être dû à la sévérité de l'atteinte chez les patients inclus dans ces études.

a.3. Hémoglobine :

Une anémie était notée dans notre étude chez 15,73 % des patients. Ce résultat était proche de celui trouvé par Zhou et al dont l'anémie était présente chez 15 % des patients et inférieur à celui rapporté par Ketfi et al dont l'anémie était présente chez 38,7 % des patients. La polyglobulie était objectivée chez 1 patient soit un

pourcentage de 1,12 % des cas. Ceci était proche à celui rapporté par Ketfi et al dont la polyglobulie était présente chez 2,7 % des patients.

a.4. Plaquettes :

La thrombopénie était rapportée chez 5,6 % des patients de notre série. En comparaison avec d'autres études réalisées, ce résultat était proche de celui trouvé par Ketfi et al (6,8 %) et par Zhou et al (7 %) et inférieur à celui retrouvé par Guan et al qui était de 36.2%. Dans notre série, la thrombocytose était retrouvée chez 0.67 % des patients. Ce résultat était inférieur à celui retrouvé par Kefti et al qui était de 6,8 %.

b. Marqueurs de l'inflammation :

b.1. CRP :

Chez la plupart des patients, la protéine C-réactive était augmentée, selon l'étude de Guan et al [189]. Une augmentation de la CRP était rapportée dans 60.7% des cas et dans 85.6% selon l'étude Wu et al [187]. Dans notre étude 84,27% des patients avaient une CRP élevés, valeurs proches de celle trouvées dans l'étude de Wu et al [188]. Les valeurs élevées de ce marqueur prouve encore une fois le potentiel inflammatoire de cette affection.

b.2. Ferritine :

Dans notre étude la moyenne de la ferritinémie chez les patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire était à 960 ug/l. Toutefois, il n'a pas été démontré de relation directe entre ces valeurs élevées et le risque de survenue d'embolie pulmonaire. En effet, l'étude rétrospective multicentrique française CLOTVID [323], a prouvé qu'une ferritine ≥ 480 $\mu\text{g/l}$ étaient indépendamment associés à la présence d'une embolie pulmonaire.

b.3. LDH :

En comparaison avec les études faites à l'échelle internationale, l'augmentation du taux du LDH objectivée dans notre étude (53,93 % des cas) était proche de celle

rapportée dans la cohorte de Ketfi et al qui était de 52,2 % . Selon certaines études les patients qui présentaient des taux élevés de LDH étaient plus susceptibles d'évoluer vers une maladie à coronavirus symptomatique.

d. Bilan hépatique :

Dans notre série, la cytolyse hépatique était rapportée dans 20,22 % des cas. Ce résultat était proche de celui rapporté dans l'étude de Wu qui était de 21,7 % et dans celle de Guan qui était de 21,3 %. Des données, publiées suggèrent que des niveaux plus élevés d'enzymes hépatiques libérées lorsque le foie est endommagé pourraient être associés à un plus mauvais pronostic. Ainsi la maladie hépatique pourrait rejoindre les facteurs de risque d'une forme sévère de COVID-19. Au-delà, les tests d'enzymes hépatiques pourraient permettre de détecter les patients à risque.

e. Fonction rénale :

Dans notre série d'étude, 10,11 % des cas avaient présenté une insuffisance rénale. En comparaison avec les études faites à l'échelle internationale, le taux des patients ayant une insuffisance rénale était proche de celui rapporté dans l'étude de Ketfi et Louhaichi et al qui était respectivement de 20 % et 10 %.

Même si l'incidence de l'IRA au cours du COVID-19 ne paraît pas plus élevée en comparaison à d'autres conditions médicales de gravité similaire, le rein est potentiellement le siège d'une infection directe par le SARS-CoV-2. Une susceptibilité rénale, le cas échéant, pourrait dépendre tant d'un effet cytopathique du virus que d'une réponse inflammatoire systémique sévère responsable d'une défaillance multi-organique.

L'observation d'une insuffisance rénale dès l'admission ou le développement d'une IRA en cours du séjour sont associés à une augmentation du recours à la ventilation mécanique et au risque de décéder.

f. Ionogramme sanguin :

Dans la littérature [324,325], des anomalies de l'ionogramme sanguin ont été rapportées : l'hyponatrémie dans 12% des cas, l'hyponatrémie dans 31.5 % et l'hyperkaliémie dans 23% des cas. L'étude faite par Ketfi et al [106] avait rapporté que l'hyponatrémie était présente dans 20.3% des cas, l'hypokaliémie dans 4,36 % des cas, l'hyponatrémie dans 5,1 % des cas et l'hyperkaliémie dans 3,4 % des cas. Dans notre série, l'hyponatrémie et l'hypokaliémie ont été rapportées respectivement dans 14,6 % et 5.6 % des cas. L'hyponatrémie figurait seulement dans 2.25 % des cas et l'hyperkaliémie dans 1,12 %. Ces résultats étaient proches de ceux trouvés dans l'étude de Ketfi et al.

j. troponine :

- L'élévation de la troponine observée lors d'EP est le plus probablement due aux micro-infarctus myocardiques du ventricule droit, eux-mêmes secondaires à l'augmentation brutale de la pression artérielle pulmonaire et de la pression transmurale du ventricule droit. On a pu également démontrer que les taux sériques de troponine étaient fonction du degré de dilatation du ventricule droit et de l'importance des amputations vasculaires mis en évidence au CT-scan. [326] Cependant, le « relargage » de la troponine dans le sang n'ayant lieu qu'en présence d'une nécrose avérée des cardiomyocytes, il est probable que l'élévation de ses taux sériques se fasse à un stade plus tardif que le BNP, dont les taux sériques sont déjà détectables en cas de « stress myocytaire ». [327]

Une méta-analyse récente [328], confirme que, chez les patients avec EP avérée, un taux élevé de troponine est associé à une plus forte mortalité (17,9% vs 2,3% ; OR 5,90), cette association étant indépendante d'autres critères de gravité tels que la clinique, les comorbidités, les examens biologiques ou paracliniques. [329] Cependant, la variabilité des valeurs seuils ainsi que l'élévation retardée des taux

sériques par rapport à l'événement représentent là aussi des limitations à son utilisation routinière. De plus, des faux positifs peuvent se rencontrer en cas de syndrome coronarien, de dysfonction ventriculaire gauche ou de sepsis.

-12.36 % de nos patients avaient une troponine positive, proche du pourcentage de la létalité dans l'étude, la troponine ainsi est un marqueur de mauvais pronostic.

h. Les valeurs de D-dimères :

Sur notre étude, on s'est basés sur les valeurs de ce paramètre biologique pour estimer la probabilité prétest d'une embolie pulmonaire.

- Chez les patients ayant une embolie pulmonaire la valeur moyenne des D-dimères était à 5465,22 ng/L
- Chez les patients n'ayant pas d'embolie pulmonaire la valeur moyenne des D-dimères était à 980.01 ng/L

Tableau 25 : comparaison de la valeur moyenne des d-dimères avec différents études.

Etudes	Taille de l'échantillon	Valeurs de D-dimères ng/L	
		Embolie pulmonaire	pas d'embolie pulmonaire
série du Service de radiologie de l'Hôpital de Strasbourg [266]	106 patients	6110	1920
Etude multicentrique rétrospective sur 18 hôpitaux français [279]	191 patients	2550	930
Série du service de radiologie de l'hôpital de Valencia [269]	64 patients	6270	2320
Série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [271]	157 patients	7320	2105
Série effectuée à l'Hôpital universitaire de Wuhan [272]	48 patients	11007	2440
Série de <i>Planquette B</i> [276]	1042 patients	3220	1047
Notre étude	89 patients	5465,22	980.01

-Les D-dimères depuis le début de la pandémie étaient utilisés comme biomarqueur important dans la prise en charge des malades infectés par le SARS-CoV-2, comme indice de dépistage de complications thromboemboliques et d'évaluation d'état inflammatoire des patients, L'augmentation importante des D-dimères au cours de la COVID-19 peut être expliquée par divers mécanismes : âge avancé, inflammation majeure, agression pulmonaire aiguë avec dépôts intra-alvéolaires de fibrine probablement à l'origine d'une production de D-dimères in situ [330], en dehors de l'ensemble des études ci-dessus, Cui et al. Montrent qu'une concentration de D-dimères supérieure à 1500 mg/L était associée à la présence d'une maladie thromboembolique avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 88,5 % soit une valeur prédictive négative de 94,7 % [331], actuellement il n'y a aucune valeur seuil pour retenir l'existence d'une complication thromboembolique au cours d'une infection COVID-19, du fait de l'état inflammatoire sévère et la coagulopathie intravasculaire que peut provoquer cette infection, mais l'augmentation aiguë de la valeur des D-dimères doit faire toujours la suspecter.

5.4 – TDM :

Étendu des lésions :

- Concernant l'étendue des lésions et le risque de survenu d'embolie pulmonaire, c'est une question qui était traitée par un ensemble d'auteurs, sur notre étude, on a remarqué que 27 patients diagnostiqués pour embolie pulmonaire avaient un étendu des lésions <50 % (30.33 % des patients), et 62 des patients avec embolie pulmonaire avaient un étendu des lésions parenchymateuses >50% (69.67 % des patients), ainsi l'incidence d'embolie était plus importante, de façon significative, dans le groupe avec des lésions plus étendues.

*Sur une revue de 1042 patients, le groupe de travail de *Planquette B*, a prouvé que l'incidence de l'embolie pulmonaire était plus importante chez les patients ayant un étendu de plus de 50%. [332]

*la série de Marie Hauguel et Mostafa El Hajjam, portant sur 347 patients, l'incidence de l'embolie pulmonaire était plus importante chez les patients ayant un étendu de plus de 50%.[333]

*Sur le travail de l'Hôpital Européen Georges-Pompidou Paris [334], Bompard et al ont conclu qu'il n'y a aucun lien entre l'étendue des lésions parenchymateuses et la survenue de l'embolie pulmonaire.

*Sur la Série à l'Hôpital Ain Shams University, Cairo, Egypt, aussi les auteurs ont prouvé qu'il n'y a pas de relation entre l'étendue des lésions et l'embolie pulmonaire. [335]

- l'association fréquente entre la sévérité des lésions et l'embolie pulmonaire remarquées sur la majorité des séries peut être expliquée par l'état inflammatoire sévère qui suit l'activation virale responsable de l'extension des lésions parenchymateuses, l'hypoxie, l'hospitalisation prolongée, les cathéters centraux, l'immobilisation, qui sont tous des résultats de l'infection sévère et qui favorisent la survenue de complication thromboembolique, actuellement aucune société savante ne prend l'extension des lésions comme un facteur de risque d'embolie pulmonaire [336].

5.5–Caractéristiques d’embolie pulmonaire sur angioscanner :**Siège de l’embolie pulmonaire :**

- Le siège de l’embolie dans notre étude était reparti comme suit :
 - Tronc de l’artère pulmonaire : 8 patients (8,99 %).
 - Artère pulmonaire droite ou gauche : 2 patients (2,25%)
 - Branche lobaire : 48 patients (52,93%)
 - Branche segmentaire : 31 patients (34,83%)

Tableau 26 : Comparaison de siège de l’embolie pulmonaire avec autres études. (

Etudes	Taille d’échantillon	Siège de l’embolie pulmonaire		
		Proximal	lobaire	segmentaire et s/s
Série du CHU de Lille [273]	107 patients	16%	50%	34%
Série du centre médical de Maastricht au Pays Bas [336]	139 patients	21%	46%	33%
l’étude de l’Hôpital Henry Ford [275]	328 patients	13%	51%	31%
Série de l’Hôpital Ain Shams University, Cairo, Egypt [278]	369 patients	25%	75%	
Etude multicentrique rétrospective sur 18 hôpitaux français [337]	191 patients	44%	66%	
Notre étude	89 patients	12.24%	52.93%	35.83%

Les localisations segmentaires et sous segmentaire étaient les plus fréquents sur l’ensemble de ces études, plusieurs de ces auteurs ont posé l’hypothèse de la production in situ de thrombus de fait de l’hypoxie de et l’inflammation aigue de l’endothélium du lit vasculaire pulmonaire au cours des infections COVID-19 sévère [337,338]. La question embolie pulmonaire ou endothélite est toujours posée. [339]

6-Complications :

A- L'insuffisance cardiaque :

- L'insuffisance cardiaque droite est un syndrome clinique, qui fait suite dans le cadre de l'embolie pulmonaire à un obstacle de la vidange de ventricule droit responsable d'une surcharge barométrique et volumique de ce dernier. Du fait de son issu fatal, l'insuffisance cardiaque fait partie du score de gravité PESI, dont l'existence augmente la mortalité dans la phase aigüe, d'après Ghoul et al de plus de 23 % dans la phase aigüe. [340]
- La survenue de l'insuffisance cardiaque signifie la localisation proximale du thrombus ou une anomalie structurelle myocardique démasquée par l'embolie, sur la série de l'Hôpital Universitaire de Beijing [283] 16.2 % des patients ont évolué vers une insuffisance cardiaque, sur la Série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [284] 18.1 % ont fait une insuffisance cardiaque, les valeurs de ces études étaient proche de nos résultats. Dans notre étude 20,22 % ont fait une insuffisance cardiaque droite.

B- L'insuffisance Hémodynamique :

- Le choc et l'hypotension sont les *marqueurs principaux du risque de décès précoce dans l'EP aiguë avec une mortalité de 50 % à court terme.* [340]
L'hypotension artérielle systémique est définie par une PAS < 90mmHg ou par sa diminution > 40mmHg durant plus de 15 minutes non expliquée par une autre cause.
- Sur notre étude 8.99 % ont fait un état de choc, c'est une valeur qui reste un peu élevée par rapport aux études similaires [283, 284], du fait de l'absence d'évaluation échocardiographie dans la phase aiguë de la détérioration hémodynamique, et que l'état de choc chez ces malades peut avoir plusieurs explications surtout que la plupart de ces malades étaient instables sur le plan septique.

C- L'insuffisance respiratoire aiguë :

- Elle est définie par l'incapacité brutale du système respiratoire à assurer une hématose satisfaisante. Il existe une inadéquation entre les besoins métaboliques en oxygène et les apports en oxygène.
- Chez nos patients l'embolie pulmonaire était concomitante souvent à un étendu de lésions parenchymateuses importantes, et à un état infectieux sévère, ainsi l'insuffisance respiratoire aiguë chez ses patients était multifactorielle.
- Sur la série de l'Hôpital Universitaire de Beijing [283] 15.9 % des patients ont évolué vers une insuffisance respiratoire, sur la série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [284] 19.5 % ont fait une insuffisance respiratoire, les valeurs de ces études étaient proches de nos résultats. Dans notre étude 24,72 % ont fait une insuffisance respiratoire aiguë, nécessitent une ventilation mécanique.

D- L'hémorragie :

- 2.25 % des sujets de notre étude ont fait une hémorragie, on a pris en considération les hémorragies qui font perdre plus que 2 points d'hémoglobine, le saignement sous anticoagulant constitue une complication décrite dans la littérature 1 à 4 % des patients font une complication hémorragique après administration de l'héparine ce qui répond au chiffre qu'on a objectivé.

E – Décès :

- La mortalité de toutes causes confondues été estimé à 7.86 % dans notre étude, valeur supérieure aux valeurs trouvées sur la série de l'Hôpital Universitaire de Beijing [283] et la Série de l'Hôpital Universitaire de Madrid Spain [284].
- ce résultat est dû essentiellement au manque de moyens thérapeutique, plus que 20 % des sujets de l'étude avaient une indication de revascularisation urgente en absence des produits thrombolytiques, le plateau technique pour une thrombectomie.

7-Modalités thérapeutiques :

- Sauf en cas de contre-indications, tous les patients de l'étude étaient sous le protocole national établi par le ministère de santé pour traiter l'infection SARS COV 2 associant chloroquine/hydroxychloroquine et azithromycine plus la vitaminothérapie (zinc, Vitamine C)
- La prise en charge ventilatoire :
- Le décubitus dorsal était utilisé chez tous les patients avec une durée journalière moyenne de 14 h selon la tolérance de chacun.

- Le moyen de ventilation utilisé dépend de l'état clinique du patient, oxygénothérapie chez 50 patients (56.18%), Ventilation non invasive chez 12 patients (13.48%), 22 patients (24.72 %) étaient intubés pour insuffisance respiratoire aiguë avec une kinésithérapie incitative.
- Thérapie antivirale : 16.85 % (n=15) des patients ont reçu du Lopinavir.
- **L'anticoagulation** : l'embolie pulmonaire est une indication formelle à l'anticoagulation, les 89 patients diagnostiqués ont reçu une anticoagulation curative, 77 patients (86.52 %) étaient sous héparine bas poids moléculaire à dose curative, 12 patients (13.48 %) étaient sous héparine non fractionnée en présence de contre-indication au HBPM, la non-disponibilité des thrombolytiques et la thrombectomie en présence d'indication était une limite thérapeutique qui expliquait le taux augmenté de létalité dans notre étude.
- L'assistance hémodynamique, 8 patients de notre étude ont nécessité une assistance hémodynamique, les moyens qu'on avait se limitent en traitement vasopresseurs intraveineux ce qui est aussi un facteur expliquant la surmortalité dans notre étude.

Enfin, notre étude a confirmé l'incidence élevée de l'embolie pulmonaire dans le cadre de l'infection SARS COV 2, l'hypertension, l'obésité, la présence d'une cardiopathie antérieure et les néoplasies actives constituent selon notre étude des vrais facteurs de risque d'embolie pulmonaire, concernant le tabagisme et le diabète, ils nécessitent encore des études plus larges afin d'objectiver le rôle réel dans la maladie thromboembolique dans le contexte de l'infection SARS COV 2. La dyspnée, les palpitations, les douleurs thoraciques d'installation rapide orientent vers l'existence très probable d'une embolie pulmonaire. Sur le plan paraclinique le taux sérique de la ferritine, des d-dimères sont des facteurs qui augmentent la probabilité prétest d'embolie de façon significative, la troponine a une valeur essentiellement

pronostic, la relation étendue sur scanner thoracique et embolie pulmonaire répond à une fonction exponentielle ceci peut être corrélé probablement à l'hypoxémie, l'inflammation, l'alitement prolongé qui sont des facteurs communs entre les deux sans encore une preuve solide dans la littérature, l'angioscanner constitue l'examen paraclinique de référence pour le diagnostic, même si la logistique de sa réalisation semble un peu difficile surtout devant les malades critiques, le siège distal fréquent fait évoquer l'endothélite à COVID-19 qui est toujours un sujet de discussion.

L'insuffisance cardiaque aigue, l'insuffisance circulatoire et respiratoire sont des conséquences d'embolie pulmonaire qui nécessitent une prise en charge adaptée difficile dans notre contexte expliquant la surmortalité sur notre série.

CONCLUSIONS

- COVID 19 est une pandémie mondiale qui se manifeste essentiellement par une atteinte pulmonaire responsable des symptômes généraux et respiratoire.
- plusieurs études observationnelles depuis le début de la pandémie ont prouvé la haute thrombogénicité de l'infection SARS COV 2.
- L'embolie pulmonaire est une complication qui aggrave le pronostic des patients infectés et qui augmente le cout de la prise en charge, notre étude a montré l'incidence élevée de cette complication.
- Le sexe masculin, l'hypertension artérielle, l'obésité, un cancer actif constituent des facteurs de risque de survenue de l'embolie pulmonaire.
- L'absence de signes cliniques pathognomoniques rend le diagnostic difficile, les modifications biologiques surtout les d-dimères, le taux sérique de la ferritine constituent des paramètres biologiques de valeur prétest.
- L'angioscanner constitue la pierre angulaire du diagnostic de l'embolie pulmonaire devant toutes suspicions.
- Ce sont ces études qui ont impliqué l'anticoagulation comme pilier de la prise en charge de l'infection à SARS COV 2, l'oxygénothérapie, l'assistance hémodynamique parfois nécessaire dans la prise en charge des patients.
- Le manque de moyens dans notre contexte est un facteur majeur de surmortalité.

RESUMES

Résumé

Introduction :

La *coronavirus disease 2019* (COVID-19) s'accompagne d'une incidence élevée d'événements thromboemboliques veineux (ETEVE). Souvent asymptomatiques, ils ont un impact défavorable sur le pronostic des patients. En plus des facteurs de risque de thrombose veineuse auxquels les formes de COVID-19 nécessitant une hospitalisation exposent (alitement prolongée, hypoxémie, présence de matériel intraveineux), les caractéristiques des patients atteints des formes les plus sévères (âge élevé, obésité) expliquent en partie la fréquence des ETEVE. De plus, la COVID-19 entraîne une maladie de l'endothélium vasculaire par une invasion directe des cellules endothéliales, à l'origine d'une endothélite, et un état prothrombotique secondaire à l'intense réaction inflammatoire. L'ensemble de ces manifestations entraînent une immuno-thrombose localisée principalement au niveau du lit vasculaire pulmonaire. La stratification du risque thromboembolique veineux pour proposer aux patients un niveau d'anticoagulation adapté apparaît ainsi comme un des piliers du traitement de la COVID-19. Les recommandations émises jusqu'ici se basent sur des avis d'experts dans la mesure où les données sur l'anticoagulation au cours de la COVID-19 proviennent essentiellement d'études observationnelles. Des essais cliniques contrôlés et randomisés sont en cours et permettront d'améliorer la gestion de la maladie thromboembolique veineuse au cours de la COVID-19.

Les Objectifs de l'étude :

- Préciser l'incidence de l'embolie pulmonaire.
- Description des caractéristiques clinico-radiologique de l'embolie pulmonaire au cours de l'infection SARS COV 2.
- Identifié ces facteurs de risques.

Méthodes de l'étude :

- Il s'agit d'une étude rétrospective menée du 31 juillet 2020 au 31 décembre 2020 faite dans le service de radiologie du CHU Tanger Tétouan El Hoceima sur un échantillon de 253 patients.

Résultats :

- Chez 253 patients, l'embolie pulmonaire a été retenue chez 89 patients (35.17 %), l'âge moyen des malades diagnostiqués était à 55.2 ans, 59,55 % étaient de sexe masculin, la dyspnée (91.01 %) était le symptôme principal, l'hypertension artérielle, l'obésité, la présence d'une cardiopathie antérieure et un cancer actif sont les principaux facteurs de risques identifiés dans notre d'étude d'embolie pulmonaire dans le cadre de l'infection SARS-COV-2.

Conclusion :

- L'embolie pulmonaire est complication fréquente de l'infections SARS-COV-2, son diagnostic est difficile surtout dans le cadre d'une infection COVID 19 sévère et dont le pronostic dépend essentiellement du terrain, de sa localisation et de son retentissement hémodynamique et respiratoire, l'anticoagulation constitue un palier incontournable de traitement, cependant la nécessité d'autres paliers thérapeutiques est un challenge du système de santé de notre pays.

Abstract :**Introduction:**

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is accompanied by a high incidence of venous thromboembolic events (VTE). Often asymptomatic, they have an unfavorable impact on the prognosis of patients. In addition to the risk factors for venous thrombosis to which forms of COVID-19 requiring hospitalization expose (prolonged bed rest, hypoxemia, presence of intravenous material), the characteristics of patients with the most severe forms (advanced age, obesity) explain in part the frequency of VTE. In addition, COVID-19 causes vascular endothelial disease through direct invasion of endothelial cells, causing endothelitis, and a prothrombotic state secondary to the intense inflammatory response. All of these manifestations lead to localized immunothrombosis mainly in the pulmonary vascular bed. Stratifying the risk of venous thromboembolism to offer patients an appropriate level of anticoagulation therefore appears to be one of the pillars of treatment for COVID-19. The recommendations made so far are based on expert advice, as the data on anticoagulation in COVID-19 comes mainly from observational studies. Randomized controlled clinical trials are underway that will improve the management of venous thromboembolism in COVID-19.

The objectives of the study:

- Specify the incidence of pulmonary embolism.
- Description of the clinico-radiological characteristics of pulmonary embolism during SARS COV 2 infection.
- Identified these risk factors.

Study methods:

“This is a retrospective study carried out from July 31, 2020 to December 31, 2020 carried out in the radiology department of the Tanger Tétouan El Hoceima University Hospital on a sample of 253 patients.

Results:

- In 253 patients, pulmonary embolism was retained in 89 patients (35.17%), the mean age of patients diagnosed was 55.2 years, 59.55% were male, dyspnea (91.01%) was the symptom main, arterial hypertension, obesity, the presence of a previous heart disease and an active cancer are the main risk factors identified in our study of pulmonary embolism in the setting of SARS-COV-2 infection. .

Conclusion:

- Pulmonary embolism is a frequent complication of SARS-COV-2 infections, its diagnosis is difficult especially in the context of a severe COVID 19 infection and whose prognosis depends mainly on the terrain, its location and its hemodynamic impact and respiratory, anticoagulation constitutes an essential level of treatment, however the need for other therapeutic levels is a challenge for the health system of our country.

ملخص :

مقدمة: يصاحب مرض فيروس كورونا 2019 (COVID-19) ارتفاع معدل الإصابة بأحداث الانسداد التجلطي الوريدي (VTE). في كثير من الأحيان بدون أعراض ، يكون لها تأثير سلبي على تشخيص المرضى. بالإضافة إلى عوامل الخطر للتخثر الوريدي التي تعرض لها أشكال COVID-19 التي تتطلب الاستشفاء (الراحة في الفراش لفترات طويلة ، ونقص الأكسجة في الدم ، ووجود مادة وريدية) ، فإن خصائص المرضى الذين يعانون من أشد الأشكال (تقدم العمر ، السمنة) تشرح جزئياً تردد VTE. بالإضافة إلى ذلك ، يتسبب COVID-19 في مرض بطانة الأوعية الدموية من خلال الغزو المباشر للخلايا البطانية ، مما يتسبب في التهاب بطانة الأوعية الدموية ، وحالة تخثرية ثانوية للاستجابة الالتهابية الشديدة. كل هذه المظاهر تؤدي إلى تخثر مناعي موضعي بشكل رئيسي في قاع الأوعية الدموية الرئوية. لذلك يبدو أن التقسيم الطبقي لخطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية لتوفير مستوى مناسب من منع تخثر الدم للمرضى هو أحد ركائز علاج COVID-19. تستند التوصيات المقدمة حتى الآن إلى مشورة الخبراء ، حيث تأتي البيانات الخاصة بمضادات التخثر في COVID-19 بشكل أساسي من الدراسات القائمة على الملاحظة. تجري تجارب سريرية معشاة ذات شواهد من شأنها تحسين إدارة الجلطات الدموية الوريدية في COVID-19. **أهداف الدراسة:** تحديد نسبة حدوث الانسداد الرئوي.

وصف الخصائص الإكلينيكية الإشعاعية للانسداد الرئوي أثناء عدوى السارس COV 2.

تحديد عوامل الخطر.

طرق الدراسة: "هذه دراسة رجعية أجريت في الفترة من 31 يوليو 2020 إلى 31 ديسمبر 2020 في قسم الأشعة

بمستشفى جامعة طنجة تطوان الحسيمة على عينة من 253 مريضاً.

نتائج:

- في 253 مريضاً ، تم الاحتفاظ بالانسداد الرئوي في 89 مريضاً (35.17٪) ، متوسط عمر المرضى المشخصين

كان 55.2 سنة ، 59.55٪ من الذكور ، ضيق التنفس (91.01٪) كان العرض الرئيسي ، ارتفاع ضغط الدم

الشرياني ، السمنة ، وجود مرض القلب السابق والسرطان النشط من عوامل الخطر الرئيسية المحددة في دراستنا

للانسداد الرئوي في الإصابة بعدوى السارس.

استنتاج: يعد الانصمام الرئوي من المضاعفات المتكررة لعدوى السارس - COV-2 ، تشخيصه صعب خاصة في سياق

عدوى COVID 19 الشديدة والتي يعتمد تشخيصها بشكل أساسي على التضاريس وموقعها وتأثيرها الديناميكي الدموي والجهاز

التنفسي ، ويشكل منع تخثر الدم المستوى الأساسي من العلاج ، ولكن الحاجة إلى مستويات علاجية أخرى يمثل تحدياً للنظام

الصحي في بلدنا.

REFERENCES

1. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223): 497–506.
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470–3.
3. WHO characterizes Covid-19 as a pandemic. Disponible : 2020. www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/eventsasthey-happen (cited 25 March 2020).
4. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):689–97.
5. Minskaia E, Hertzog T, Gorbalenya AE et al. Discovery of an RNA virus 3'→5' exoribonuclease that is critically involved in coronavirus RNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Mar 28;103(13): 5108–13.
6. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
7. Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESS) COVID19 et signes et symptômes. Québec, Qc :INESS; 2020.25p.disponible sur: <https://www.inesss.qc.ca/covid-19/presentations-cliniques/signes-etsymptomes.html>
8. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–269.
9. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiol*. 2020;5(4):536–544.

11. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases Interim guidance 17 January 2020. WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.3
12. Ces données sont régulièrement mises à jour sur le lien de l'Organisation Mondiale de la Santé
[:http://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/c88e37cfc43b4ed3baf977d77e4a066](http://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/c88e37cfc43b4ed3baf977d77e4a066)
13. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Mourez T, Burrel S, Boutolleau D, Pillet S. Traité de virologie médicale. Paris: Société française de microbiologie; 2019. 793 p.
14. française de microbiologie; 2019. 793 p.
15. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci 2020;16(10):1686-97.
16. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. Cell Host Microbe 2020;27(3):325-8.
17. Hulo C, de Castro E, Masson P, et al. ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. Nucleic Acids Res 2011;39(Database issue):D576-82.
18. Société française de microbiologie. Mise au point du CNR sur la réalisation des prélèvements et la sensibilité des tests RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2. 9 mai 2020.
[www.sf2h.net/wp-content/uploads/2020/05/Mise-au-pointsur-la-sensibilit%C3%A9-destests- RT-PCR-final.pdf](http://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2020/05/Mise-au-pointsur-la-sensibilit%C3%A9-destests-RT-PCR-final.pdf).
19. Société française de microbiologie. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19 Version 5. 6 avril 2020.
www.sfmicrobiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/Fiche-COVID19_V5.0-6.4.20.pdf.

20. Arrêté du 7 mars 2020 portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L162-1-7 du Code de la sécurité sociale (inscription de la détection du génome du SARSCoV-2 par RT PCR). www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041698000&categorieLien=i.
21. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plateforme COVID- 19. <https://covid19.sante.gouv.fr/tests>.
22. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *Jama* 2020;323(22):2249-51.
23. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Coronavirus SARS-CoV-2 prise en charge des personnes à risque de formes graves. 4 avril 2020. www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=790.
24. Commission européenne. Communication de la Commission. Lignes directrices relatives aux tests de diagnostic in vitro de la COVID-19 et à leurs performances. 15 avril 2020. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/testing_kits_communication_fr.pdf
25. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases Interim guidance 17 January 2020. WHO/2019-nCoV/laboratory/2020.3
26. Ces données sont régulièrement mises à jour sur le lien de l'Organisation Mondiale de la Santé
[:http://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/c88e37cfc43b4ed3baf977d77e4a066](http://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/c88e37cfc43b4ed3baf977d77e4a066)
27. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1320-3.

28. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395:14-23.
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
30. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, Fenstersheib M, Haupt T, Holshue M, et al. Active Monitoring of Persons Exposed to Patients with Confirmed COVID-19 — United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(2):245-6.
31. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16-24 February 2020. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020 (disponible à l'adresse <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>).
32. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(10):606-10.
33. Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, Kirking HL, Christiansen D, Joshi K, et al. First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA. *Lancet*. 2020;395:1137-44.
34. Pung R, Chiew CJ, Young BE, Chin S, Chen MIC, Clapham HE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet*. 2020;395:1039-46.
35. Luo L, Liu D, Liao X, Wu X, Jing Q, Zheng J, et al. Modes of contact and risk of transmission in COVID-19 among close contacts (pre-print). *MedRxiv*. 2020 doi:10.1101/2020.03.24.20042606.

36. Infection Prevention and Control of Epidemic-and Pandemic-prone Acute Respiratory Infections in Health Care. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 (disponible à l'adresse https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112656/9789241507134_eng.pdf;jsessionid=41AA684FB64571CE8D8A453C4F2B2096?sequence=1).
37. Conseils sur le port du masque dans le cadre de la COVID-19. Orientations provisoires. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020 (disponible à l'adresse : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332448/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.4-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
38. Mittal R, Ni R, Seo J-H. The flow physics of COVID-19. *J Fluid Mech.* 2020;894.
39. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020;323(18):1837-1838..
40. Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Sci Technol.* 2020;54:635-8.
41. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int.* 2020;139:105730.
42. Gralton J, Tovey TR, McLaws M-L, Rawlinson WD. Respiratory Virus RNA is detectable in airborne and droplet particles. *J Med Virol.* 2013;85:2151-9.
43. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117:11875-7.
44. Somsen GA, van Rijn C, Kooij S, Bem RA, Bonn D. Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Respir Med.* 2020:S2213260020302459.

45. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep.* 2019;9:2348.
46. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382:1564-7.
47. Fears AC, Klimstra WB, Duprex P, Weaver SC, Plante JA, Aguilar PV, et al. Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions. *Emerg Infect Dis* 2020;26(9).
48. Chia PY, for the Singapore Novel Coronavirus Outbreak Research T, Coleman KK, Tan YK, Ong SWX, Gum M, et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. *Nat Comm.* 2020;11(1).
49. Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7).
50. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, Morwitzer MJ, Creager H, Santarpia GW, et al. Transmission potential of SARS-CoV-2 in viral shedding observed at the University of Nebraska Medical Center (pre-print). *MedRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.03.23.20039446.
51. Zhou J, Otter J, Price JR, Cimpeanu C, Garcia DM, Kinross J, et al. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London (pre-print). *MedRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.05.24.20110346.
52. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature.* 2020;582:557-60.

53. [55] Ma J, Qi X, Chen H, Li X, Zhan Z, Wang H, et al. Exhaled breath is a significant source of SARS-CoV-2 emission (pre-print). MedRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.05.31.20115154.
54. Faridi S, Niazi S, Sadeghi K, Naddafi K, Yavarian J, Shamsipour M, et al. A field indoor air measurement of SARS-CoV-2 in the patient rooms of the largest hospital in Iran. *Sci Total Environ.* 2020;725:138401.
55. Cheng VC-C, Wong S-C, Chan VW-M, So SY-C, Chen JH-K, Yip CC-Y, et al. Air and environmental sampling for SARS-CoV-2 around hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020:1-32.
56. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA.* 2020 323(16):1610-1612.
57. Taskforce for the COVID-19 Cruise Ship Outbreak, Yamagishi T. Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) during a coronavirus disease (COVID-19) outbreak aboard a commercial cruise ship (pre-print). MedRxiv. 2020.
58. Döhla M, Wilbring G, Schulte B, Kümmerer BM, Diegmann C, Sib E, et al. SARS-CoV-2 in environmental samples of quarantined households (pre-print). MedRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.05.02.20088567.
59. Wu S, Wang Y, Jin X, Tian J, Liu J, Mao Y. Environmental contamination by SARS-CoV-2 in a designated hospital for coronavirus disease 2019. *Am J Infect Control.* 2020;S0196-6553(20)30275-3.
60. Ding Z, Qian H, Xu B, Huang Y, Miao T, Yen H-L, et al. Toilets dominate environmental detection of SARS-CoV-2 virus in a hospital (pre-print). MedRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.03.20052175.

61. Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41:493-8.
62. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa638.
63. Durante-Mangoni E, Andini R, Bertolino L, Mele F, Bernardo M, Grimaldi M, et al. Low rate of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spread among health-care personnel using ordinary personal protection equipment in a medium-incidence setting. *Clin Microbiol Infect.* 2020:S1198743X20302706.
64. Wong SCY, Kwong RTS, Wu TC, Chan JWM, Chu MY, Lee SY, et al. Risk of nosocomial transmission of coronavirus disease 2019: an experience in a general ward setting in Hong Kong. *J Hosp Infect.* 2020;105(2):119-27.
65. Leclerc QJ, Fuller NM, Knight LE, Funk S, Knight GM, Group CC-W. What settings have been linked to SARS-CoV-2 transmission clusters? *Wellcome Open Res.* 2020;5(83):83.
66. Lu J, Gu J, Li K, Xu C, Su W, Lai Z, et al. Early Release-COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1628-1631.
67. Jang S, Han SH, Rhee J-Y. Cluster of Coronavirus Disease Associated with Fitness Dance Classes, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8).
68. Adam D, Wu P, Wong J, Lau E, Tsang T, Cauchemez S, et al. Clustering and superspreading potential of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections in Hong Kong (pre-print). *Research Square.* 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-29548/v1

69. Matson MJ, Yinda CK, Seifert SN, Bushmaker T, Fischer RJ, van Doremalen N, et al. Effect of Environmental Conditions on SARS-CoV-2 Stability in Human Nasal Mucus and Sputum. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9).
70. Pastorino B, Touret F, Gilles M, de Lamballerie X, Charrel RN. Prolonged Infectivity of SARS-CoV-2 in Fomites. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9).
71. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Engl J Med.* 2020;382:1708-1720.
72. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):411-2.
73. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843-1844.
74. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):434-5.
75. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020:m1443.
76. Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:991-3.
77. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8).
78. Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, et al. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *China CDC Weekly.* 2020;2:123-4.
79. Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations. *Emerg Infect*

80. Dis. 2020;26:1631-3.
81. Breastfeeding and COVID-19. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020 (disponible à l'adresse <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19>).
82. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020;26(4):450-2.
83. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARSCoV-2. Gene Rep 2020;19:100682. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>
84. Jungreis I, Sealfon R, Kellis M. Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations [preprint]. bioRxiv 2020. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.06.02.130955>
85. Chen WH, Hotez PJ, Bottazzi ME. Potential for developing a SARS-CoV receptor-binding domain (RBD) recombinant protein as a heterologous human vaccine against coronavirus infectious disease (COVID)-19. Hum Vaccin Immunother 2020;16(6):1239-42. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1740560>
86. Tang F, Quan Y, Xin ZT, Wrammert J, Ma MJ, Lv H, et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. J Immunol 2011;186(12):7264-8. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0903490>
87. Uddin M, Mustafa F, Rizvi TA, Loney T, Al Suwaidi H, Hassan Al-Marzouqi A, et al. SARSCoV-2/COVID-19: viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. Viruses 2020;12(5):526. <http://dx.doi.org/10.3390/v12050526>
88. Chaw SM, Tai JH, Chen SL, Hsieh CH, Chang SY, Yeh SH, et al. The origin and underlying driving forces of the SARS-CoV-2 outbreak. J Biomed Sci 2020;27:73. <http://dx.doi.org/10.1186/s12929-020-00665-8>

89. Tiwari M, Mishra D. Investigating the genomic landscape of novel coronavirus (2019-nCoV) to identify non-synonymous mutations for use in diagnosis and drug design. *J Clin Virol* 2020;128:104441. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104441>
90. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol* 2020;79:104212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>
91. Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *J Med Virol* 2020;92(5):522-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25700>
92. Wen F, Yu H, Guo J, Li Y, Luo K, Huang S. Identification of the hyper-variable genomic hotspot for the novel coronavirus SARS-CoV-2 [letter]. *J Infect* 2020;80(6):679-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.027>
93. Benvenuto D, Giovanetti M, Salemi M, Prosperi M, de Flora C, Junior Alcantara LC, et al. The global spread of 2019-nCoV: a molecular evolutionary analysis. *Pathog Glob Health* 2020;114(2):64-7. <http://dx.doi.org/10.1080/20477724.2020.1725339>
94. Patiño-Galindo JÁ, Filip I, AlQuraishi M, Rabadan R. Recombination and lineage-specific mutations led to the emergence of SARS-CoV-2 [preprint]. *bioRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.10.942748>
95. 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. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

96. van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* 2020;83:104351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104351>
97. Panigada, M., et al., Hypercoagulability of COVID -19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost*, 2020.
98. Wang, T., et al., Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID -19. *Lancet Haematol*, 2020.
99. Ranucci, M., et al., The procoagulant pattern of patients with COVID -19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*, 2020.
100. Jackson, S.P., R. Darbousset, and S.M. Schoenwaelder, Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*, 2019. 133(9): p. 906 -918.
101. Esmon, C.T., Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2003. 1(7): p. 1343 -8.
102. Tang, N., et al., Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 2020. 18(4): p. 844 - 847. 11. Klok, F., et al., Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID -19, in *Thromb Res* .
103. Fogarty, H., et al., COVID -19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*, 2020.
104. Marongiu, F., E. Grandone, and D. Barcellona, Pulmonary thrombosis in 2019 - nCoV pneumonia? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020. n/a(n/a).
105. Ciceri, F., et al., Microvascular COVID -19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*, 2020.

106. Huang, C., et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020. 395(10223)
107. Chen, G., et al., Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*, 2020. 130(5): p. 2620 –2629.
108. Qin, C., et al., Dysregulation of immune response in patients with COVID –19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 2020.
109. Yang, Y., et al., Exuberant elevation of IP –10, MCP –3 and IL –1ra during SARS – CoV–2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv*, 2020: p. 2020.03.02.20029975.
110. Gong, J., et al., Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation –related Parameters in Patients with COVID –19 Pneumonia. *medRxiv*, 2020: p. 2020.02.25.20025643.
111. Merad, M. and J.C. Martin, Pathological inflammation in patients with COVID – 19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 2020.
112. Varga, Z., et al., Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID –19. *Lancet*, 2020.
113. Ackermann, M., et al., Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid –19. *New England Journal of Medicine*, 2020.
114. Helms, J., et al., High risk of thrombosis in patients with severe SARS –CoV–2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 2020.
115. Escher, R., N. Breakey, and B. Lammle, Severe COVID –19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*, 2020.
116. Monteil, V., et al., Inhibition of SARS –CoV–2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical –Grade Soluble Human ACE2

117. Helms, J., et al., High risk of thrombosis in patients with severe SARS -CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 2020.
118. Zhang, Y., et al., Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid -19. *N Engl J Med*, 2020. 382(17): p. e38.
119. Escher, R., N. Breakey, and B. Lammle, Severe COVID -19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*, 2020.
120. Harzallah, I., A. Deblquis, and B. Drénou, Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid- 19, in *J Thromb Haemost* .
121. Connell, N.T., E.M. Battinelli, and J.M. Connors, Coagulopathy of COVID -19 and antiphospholipid antibodies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020. n/a(n/a).
122. Schouwers, S.M., J.R. Delanghe, and K.M. Devreese, Lupus Anticoagulant (LAC) testing in patients with inflammatory status: does C -reactive protein interfere with LAC test results? *Thromb Res*, 2010. 125(1): p. 102 -4.
123. Liao, M., et al., The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID -19 revealed by single -cell RNA sequencing. *medRxiv*, 2020: p. 2020.02.23.20026690.
124. Zhou, Z.a.R., Lili and Zhang, Li and Zhong, Jiabin and Xiao, Yan and Jia, Zhilong and Guo, Li and Yang, Jing and Wang, Chun and Jiang, Shuai and Yang, Donghong and Zhang, Guoliang and Li, Hongru and Chen, Fuhui and Xu, Yu and Chen, Mingwei and Gao, , Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS -CoV-2 Infection. *Cell Host & Microbe - D -20 -00205*.
125. Zhou, Y., et al., Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID -19 patients. *National Science Review*, 2020.

126. Zhang, D., et al., COVID -19 infection induces readily detectable morphological and inflammation - related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. medRxiv, 2020: p. 2020.03.24.20042655.
127. Wen, W., et al., Immune Cell Profiling of COVID -19 Patients in the Recovery Stage by Single -Cell Sequencing. medRxiv, 2020: p. 2020.03.23.20039362.
128. Giamarellos - Bourboulis, E.J., et al., Complex Immune Dysregulation in COVID - 19 Patients with Severe Respiratory Failure. Cell Host Microbe, 2020.
129. Chen, Y., et al., The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS -CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. medRxiv, 2020: p. 2020.03.27.20045427.
130. McGonagle, D., et al., The Role of Cytokines including Interleukin -6 in COVID - 19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome -Like Disease. Autoimmun Rev, 2020. 19(6): p. 102537.
131. Foley, J.H. and E.M. Conway, Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation. Circ Res, 2016. 118(9): p. 1392 -408.
132. Wang, D., et al., Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus -Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 2020.
133. Liu, J., et al., Neutrophil -to -Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. medRxiv, 2020: p. 2020.02.10.20021584.
134. Zuo, Y., et al., Neutrophil extracellular traps in COVID -19. JCI Insight, 2020.
135. Porto, B.N. and R.T. Stein, Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? Front Immunol, 2016. 7: p. 311.
136. Frangou, E., et al., REDD1 /autophagy pathway promotes thromboinflammation and fibrosis in human systemic lupus erythematosus (SLE) through NETs

- decorated with tissue factor (TF) and interleukin -17A (IL -17A). *Ann Rheum Dis*, 2019. 78(2): p. 238 -248.
137. Fuchs, T.A., et al., Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. 107(36): p. 15880 -5.
138. Barnes, B.J., et al., Targeting potential drivers of COVID -19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*, 2020. 217(6).
139. Jiang, Y., et al., Blockade of the C5a -C5aR axis alleviates lung damage in hDPP4 -transgenic mice infected with MERS -CoV. *Emerg Microbes Infect*, 2018. 7(1): p. 77.
140. Sun, S., et al., Inhibition of complement activation alleviates acute lung injury induced by highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013. 49(2): p. 221 - 30.
141. Song, W. -C. and G.A. FitzGerald, COVID -19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020.
142. Yao, X.H., et al., [A pathological report of three COVID -19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2020. 49(0): p. E009.
143. Fox, S.E., et al., Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid -19: The First Autopsy Series from New Orleans. *medRxiv*, 2020: p. 2020.04.06.20050575.
144. Gao, T., et al., Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP - 2 - mediated complement over -activation. *medRxiv*, 2020: p. 2020.03.29.20041962.
145. Zhang, X., et al., Regulation of Toll -like receptor-mediated inflammatory response by complement in vivo, in *Blood*. 2007. p. 228 -36.
146. Vrigkou, E., et al., The evolving role of the renin -angiotensin system in ARDS. *Critical Care*, 2017. 21(1): p. 329.

147. Zhang, H. and A. Baker, Recombinant human ACE2: acting out angiotensin II in ARDS therapy. *Critical Care*, 2017. 21(1): p. 305.
148. Zores, F. and M.E. Rebeaud, COVID and the Renin –Angiotensin System: Are Hypertension or Its Treatments Deleterious? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2020. 7: p. 71.
149. Itoyama, S., et al., ACE1 polymorphism and progression of SARS, in *Biochem Biophys Res Commun*. 2004. p. 1124 –9.
150. Huang, F., et al., Angiotensin II plasma levels are linked to disease severity and predict fatal outcomes in H7N9 –infected patients, in *Nat Commun*. 2014.
151. Liu, Y., et al., Clinical and biochemical indexes from 2019 –nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury, in *Sci China Life Sci*. 2020. p. 364 –74.
152. Guan, W.J., et al., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020.
153. Tikellis, C. and M.C. Thomas, Angiotensin –Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*, 2012. 2012 .
154. Vaughan, D.E., S.A. Lazos, and K. Tong, Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor –1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin –angiotensin system and thrombosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 1995. 95(3): p. 995 –1001.
155. Nakamura, S., et al., Plasminogen activator inhibitor –1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor in vivo. *Kidney international*, 2000. 58(1): p. 251 –259.
156. Fan, B.E., et al., Hematologic parameters in patients with COVID –19 infection. *Am J Hematol*, 2020.

157. Li, X., et al., Clinical characteristics of 25 death cases with COVID -19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*, 2020.
158. Deng, Y., et al., Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID -19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*, 2020.
159. Zhou, F., 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): p. 1054 -1062.
160. Wang, D., et al., Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus -Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020.
161. Xu, Z., et al., Pathological findings of COVID -19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020. 8(4): p. 420 -422.
162. Tan, L., et al., Lymphopenia predicts disease severity of COVID -19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*, 2020. 5(1): p. 33.
163. Xu, H., et al., High expression of ACE2 receptor of 2019 -nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*, 2020. 12(1): p. 8.
164. Meng, J., et al., Renin -angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID -19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*, 2020. 9(1): p. 757 -760.
165. Zhou, Y., et al., Prognostic role of the neutrophil -to -lymphocyte ratio in pancreatic cancer: A meta -analysis containing 8252 patients. *Clin Chim Acta*, 2018. 479: p. 181 -189.
166. Benschop, R.J., M. Rodriguez -Feuerhahn, and M. Schedlowski, Catecholamine -induced leukocytosis: Early observations, current research, and future directions. *Brain, Behavior, and Immunity*, 1996. 10(2): p. 77 -91.

167. Onsrud, M. and E. Thorsby, Influence of in vivo hydrocortisone on some human blood lymphocyte subpopulations. I. Effect on natural killer cell activity. *Scand J Immunol*, 1981. 13(6): p. 573 –9.
168. Zahorec, R., Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*, 2001. 102(1): p. 5 –14.
169. Yang, A. -P., et al., The diagnostic and predictive role of NLR, d -NLR and PLR in COVID -19 patients. *International immunopharmacology*, 2020. 84: p. 106504 – 106504.
170. Long, L., et al., Short -term Outcomes of Coronavirus Disease 2019 and Risk Factors for Progression. *Eur Respir J*, 2020.
171. Goyal, P., et al., Clinical Characteristics of Covid -19 in New York City. *New England Journal of Medicine*, 2020
172. Lagunas -Rangel, F.A., Neutrophil -to -lymphocyte ratio and lymphocyte -to - C -reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID -19): A meta -analysis. *J Med Virol*, 2020.
173. Middeldorp, S., et al., Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID -19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020. n/a(n/a).
174. Amgalan, A. and M. Othman, Exploring possible mechanisms for COVID -19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost*, 2020.
175. Goeijenbier, M., et al., Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding†, in *J Med Virol*. 2012. p. 1680 –96.
176. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, et al. Incidence of thrombotic

- complications in critically ill ICU patients with COVID19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.
- 177.. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95:834- 847. doi: 10.1002/ajh.25829
- 178.. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, Tang C, Zhang N, Zhong N, Li S. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7:e362-e363.
- 179.. Xu JF, Wang L, Zhao L, Li F, Liu L, Zhang L, Li Q, Gu J, Liang S, Zhao Q, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID 19 [published online March 24, 2020]. *Res Square Pulmonol.* doi: 10.21203/rs-18340/v1
- 180.. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817
- 181.. Cui S. Chen S. Li X. Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1421-1424. doi: 10.1111/jth.14830
- 182.. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and management of COVID-19 pneumonia (3rd edition). http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/23/content_5471832.htm. Accessed January 23, 2020.
- 183.. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, De Bon E, Tormene D, Pagnan A, Prandoni P. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2450-2457. doi: 10.1111/j.1538-

- 7836.2010.04044.x 10. Ng KH, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, Chan CY, Yung CY, Luk SH, Lee TW, Chow L, Yuen KY. Pulmonary artery thrombosis in a patient with severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2005;81:e3. doi: 10.1136/pgmj.2004.030049
11. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, Ahuja A, Yung MY, Leung CB, To KF, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003;348:1986-1994. doi: 10.1056/NEJMoa030685
185. Wong RS, Wu A, To KF, Lee N, Lam CW, Wong CK, Chan PK, Ng MH, Yu LM, Hui DS,
186. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;200642. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
187. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020:e204326, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.
188. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med* 2020:10, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004500> [1056].
189. Russell TW, Hellewell J, Jarvis CI, van-Zandvoort K, Abbott S, Ratnayake R, et al. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. *Euro Surveill* 2020;25(12):2000256.
190. Shim E, Tariq A, Choi W, Lee Y, Chowell G. Transmission potential and severity of COVID-19 in South Korea. *Int J Infect Dis* 2020;93:339-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.031>.

191. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7) [S1473-3099(20)30243-7].
192. Novel 2019 coronavirus genome. *Virological* 2020. <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319> Consulté le 11 avril 2020.
193. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill* 2020;25(3):2000045.
194. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol* 2020:10, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25786>.
195. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020:200642, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.
196. Petherick A. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020;395(10230):1101-2.
197. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa310> [ciaa310].
198. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa344> [ciaa344].
199. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in

- Wuhan,China. JAMA 2020:e201585,
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
200. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395(10223):497-506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
201. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>.
202. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-day-old female infant infected with COVID 19 presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. J Infect Dis 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa113>.
203. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020:10, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
204. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in children. N Engl J Med 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2005073>.
205. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5).
206. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Zhenghai Q, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa198>.

207. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020;10, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24718>
208. un D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020;10, <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>.
209. Société française de microbiologie. Mise au point du CNR sur la réalisation des prélèvements et la sensibilité des tests RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2. 9 mai 2020. www.sf2h.net/wp-content/uploads/2020/05/Mise-au-pointsur-la-sensibilit%C3%A9-destests-RT-PCR-final.pdf.
210. RT-PCR-final.pdf.
211. Société française de microbiologie. Fiche : Gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de COVID-19 Version 5. 6 avril 2020. www.sfmicrobiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/Fiche-COVID19_V5.0-6.4.20.pdf.
212. Arrêté du 7 mars 2020 portant modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L162-1-7 du Code de la sécurité sociale (inscription de la détection du génome du SARSCoV-2 par RT PCR). www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041698000&categorieLien=i.
213. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plateforme COVID-19. <https://covid19.sante.gouv.fr/tests>. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *Jama* 2020;323(22):2249-51.

215. Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Coronavirus SARS-CoV-2 prise en charge des personnes à risque de formes graves. 4 avril 2020. www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrap_portsdomaine?clefr=790.
216. Commission européenne. Communication de la Commission. Lignes directrices relatives aux tests de diagnostic in vitro de la COVID-19 et à leurs performances. 15 avril 2020. https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/testing_kits_communication_fr.pdf
- 217.. Dinnes J, Deeks J, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021;(3). Consultable sur le site : <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705.pub2>
218. Brümmer LE, Katzenschlager S, Gaeddert M, Erdmann C, Schmitz S, Bota M, et al. The accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: a living systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021 Jan 1;2021.02.26.21252546.
219. Ricks S, Kendall EA, Dowdy DW, Sacks JA, Schumacher SG, Arinaminpathy N. Quantifying the potential value of antigen-detection rapid diagnostic tests for COVID-19: a modelling analysis. *BMC Med*. 2021 Mar 9;19(1):75.
220. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;ciaa638.
221. Corman VM, Haage VC, Bleicker T, Schmidt ML, Mühlemann B, Zuchowski M, et al. Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid point-of-care antigen tests: a single-centre laboratory evaluation study. *Lancet Microbe* [Internet]. [mentionné le 7 juin 2021]; Consultable sur le site : [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00056-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00056-2)

222. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immuneresponse in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020,<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
223. Li K, Wu J, Wu F, et al. The clinical and chest CT features associa-ted with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol* 2020;10,<http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000000672>
224. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirusdisease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology* 2020;200490,<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200490>
225. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):425-34
226. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, Tinelli V, Demichele E, Ramos PM, et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagno-sis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology* 2020;200847,<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200847>.
227. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One* 2020;15(3):e0230548
228. Tan YW, Yam WK, Sun J, et al. An evaluation of chloroquine asa broad-acting antiviral against hand, foot and mouth disease. *Antiviral Res* 2018;149:143-9.
229. Li C, Zhu X, Ji X, et al. Chloroquine, a FDA-approved drug, prevents zika virus infection and its associated congenital microcephaly in mice. *EBioMedicine* 2017;24:189-94.

230. Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res* 2013;23:300—2.
231. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al., BCN PEP-CoV-2 Research group. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild COVID-19: a randomized-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1009.
232. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2020;173:623—31.
233. Dubée V, Roy P-M, Vielle B, et al., The HYCOVID study group. A placebo-controlled double blind trial of hydroxy-chloroquine in mild-to-moderate COVID-19. medRxiv 2020[2020.10.19.20214940]
234. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1017-1032. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
235. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2950-2973. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
236. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
237. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a

- multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46:1089-1098. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
238. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
239. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46:1089-1098. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
240. Maatman T.K., Jalali F., Feizpour C., Douglas A., McGuire S.P., Kinnaman G. Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48:e783-e790. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
241. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
242. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
243. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W.-H., Ou C.-Q., He J.-X. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

244. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–847. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
245. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D., Kant K.M. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
246. Schuster ME, Fischman JE, Copeland JF, et al. Pulmonary embolism in pregnant patients: a survey of practices and policies for CT pulmonary angiography. *Am J Radiol* 2003;181:1491–8.
247. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology* 2011;258:590–8.
248. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol* 2009;114:124–9.
249. Investigators PIOPED. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753–9.
250. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009;101:428–38.
251. Bajc M. Value of ventilation/perfusion SPECT detecting extensive pulmonary embolism in a patient with pneumonia. *Thromb Haemost* 2005;93:993–4.
252. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: part 1 pulmonary imaging with

- ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1356-70
253. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997 ; 111 : 209-17.
254. Castillo Fenoy A, Scheuble C, Benacerraf A, Brau J, Cereze P. 482 G. Meyer et al. Sémiologie échographique de l'embolie pulmonaire aiguë. *Arch Mal Cœur* 1980 ; 73 : 971-8.
255. Kasper W, Meinertz T, Henkel B, Eissner A, Hahn K, Hofman T, et al. Echocardiographic findings in patients with proved pulmonary embolism. *Am Heart J* 1986 ; 112 : 1284-90.
256. Jardin F, Dubourg O, Guéret P, Delorme G, Bourdarias JP. Quantitative two-dimensional echocardiography in massive pulmonary embolism : emphasis on ventricular interdependence and left-ward septal displacement. *J Am Coll Cardiol* 1987 ; 10 : 1201-6.
257. Nazeyrollas P, Metz D, Jolly D, Maillier B, Jennessaux C, Maes D, et al. Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1996 ; 17 : 779-86.
258. Ribeiro A. The role of echocardiography Doppler in pulmonary embolism. *echocardiography* 1998 ; 15 : 769-75.
259. Rudoni RR, Jackson RE, Godfrey GW, Bonfiglio AX, Hussey ME, Hauser AM. Use of two-dimensional echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolus. *J Emerg Med* 1998 ; 16 : 5-8.
260. Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J. Diagnostic accuracy of Doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1998 ; 65 : 101-9.

261. Grifoni S, Olivotto L, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Utility of an integrated clinical, echocardiographic, and venous ultrasonographic approach for triage of patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 1230-5
262. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269.
263. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiol*. 2020;5(4):536-544.
264. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142:184-186. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
265. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1421-1424. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
266. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1995-2002. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
267. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
268. Ren B., Yan F., Deng Z., Zhang S., Xiao L., Wu M. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020;142:181-183. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

269. Grillet F., Behr J., Calame P., Aubry S., Delabrousse E. Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology*. 2020;23:201544. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
270. Fauvel C., Weizman O., Trimaille A., Mika D., Pommier T., Pace N. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41:3058-3068. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
271. Llitjos J.-F., Leclerc M., Chochois C., Monsallier J.-M., Ramakers M., Auvray M. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1743-1746. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
272. (Hauguel-Moreau, M., Hajjam, M.E., De Baynast, Q. *et al.* Occurrence of pulmonary embolism related to COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 52, 69-75 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02292-4>)
273. Longchamp A., Longchamp J., Manzocchi-Besson S., Whiting L., Haller C., Jeanneret S. Venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19: results of a screening study for deep vein thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4:842-847. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
274. Demelo-Rodríguez P., Cervilla-Muñoz E., Ordieres-Ortega L., Parra-Virto A., Toledano-Macías M., Toledo-Samaniego N. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res*. 2020;192:23-26. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
275. Trimaille A., Curtiaud A., Marchandot B., Matsushita K., Sato C., Leonard-Lorant I. Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-

- 19 infection. *Thromb Res.* 2020;193:166-169. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
276. Zhang L., Feng X., Zhang D., Jiang C., Mei H., Wang J. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. *Circulation.* 2020;142:114-128. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
277. Artifoni M., Danic G., Gautier G., Gicquel P., Bouteille D., Raffi F. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:211-216. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
278. Voicu S., Bonnin P., Stépanian A., Chousterman B.G., Le Gall A., Malissin I. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(4):480-482. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
279. Santoliquido A., Porfidia A., Nesci A., Matteis G.D., Marrone G., Porceddu E. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2358-2363. DOI : 10.1111/jth.14992. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- 280.. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020.
- 281.. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020

282. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA et al (2019) ASH surgical prophylaxis guideline. *Blood Adv* 3(23):3898–3944. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000975>
283. Nahum J., Morichau-Beauchant T., Daviaud F., Echegut P., Fichet J., Maillet J.-M. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Netw Open*. 2020;3 [e2010478–e2010478] [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
284. Galeano-Valle F., Oblitas C.M., Ferreiro-Mazón M.M., Alonso-Muñoz J., Del Toro-Cervera J., di Natale M. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2020;192:113–115. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
285. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. doi:10.1111/jth.14768
- 286.. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. Published online April 10, 2020. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
287. G.J. Merli, C. Kearon. Imaging of Pulmonary Thromboembolism clinics in chest Medicine Volume 29 issue, 1 March 2008. page 107–116
288. I Chagnon, H Bournameaux, D Aujesky, PM Roy, AL Gourdier, J Cornuz, T Perneger, A Perrier. Comparaison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patient with suspected pulmonary embolism. *Am J Med*. 2002; 113: 269–275.

289. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, Cook DJ, Balekian AA, Klein RC, Le H, Schulman S, Murad MH. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e195S–e226S.
290. C. Fauvel, O. Weizman, A. Trimaille, D. Mika, T. Pommier, N. Pace *et al.*
291. *Eur Heart J*, 41 (2020), pp. 3058–3068
292. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020.
293. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020
294. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. doi:10.1111/jth.14768
295. . Agnelli G, George DJ, Kakkar AK et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366(7):601–9.
296. D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang *et al.* *JAMA*, 323 (2020), pp. 1061–1069
297. . M. Rattazzi, E. Callegari, A. Sponchiado, S. Galliazzo, V. Pagliara, S. Villalta, P. Pauletto,
298. Visceral obesity, but not metabolic syndrome, is associated with the presence of post-thrombotic syndrome, *Thrombosis Research*, Volume 136, Issue 2, 2015,
299. Guan W.-J., Ni Z.Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720. DOI :

- 10.1056/NEJMoa2002032. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
300. COVID-19 Response C.D.C. Team Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR*. 2020;69:382–386. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 301.. Miyara M, Tubach F, Pourcher V, et al. Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios*. doi:10.32388/WPP19W.4. Version du 9 mai 2020. <https://www.qeios.com/read/WPP19W.4>.
- 302.. Rentsch C.T., Kidwai-Khan F., Tate J.P. Covid-19 testing, hospital admission, and intensive care among 2,026,227 United States veterans aged 54–75 years. *medRxiv*. 2020 DOI : 10.1101/2020.04.09.20059964. Version préliminaire déposée en ligne le 14 avril 2020. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- 303.. Fontanet A, Tondeur, L, Madec Y, et al. Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study. Version préliminaire déposée en ligne le 23 avril 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.18.20071134v1>.
- 304.. de Lusignan S., Dorward J., Correa A. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General practitioners research and surveillance centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2020 DOI : 10.1016/S1473-3099(20)30371-6. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
305. Arcavi L., Benowitz N.L. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med*. 2004;164:2206–2216. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

306. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review. <https://www.qeios.com/read/UJR2AW.9>.(consultée le 24/10/2020). [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)]
307. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature*. 2020 DOI : 10.1038/s41586-020-2521-4. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
308. Griffith G., Morris T.T., Matt Tudball M. *Collider bias undermines our understanding of COVID-19 disease risk and severity medRxiv*. 2020 DOI : 10.1101/2020.05.04.20090506. 05.04.20090506; [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
309. Polubriaginof F., Salmasian H., Albert D.A., Vawdrey D.K. Challenges with Collecting Smoking Status in Electronic Health Records. *AMIA Annu Symp Proc*. 2018:1392-1400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5977725/> [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
310. Wang Q.Q., Kaelber D.C., Xu R., Volkow N.D. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Mol Psychiatry*. 2020;14:1-10. DOI : 10.1038/s41380-020-00880-7. Epub ahead of print. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2020 Sep 30. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
311. Alla F., Berlin I., Nguyen-Thanh V. Tobacco and COVID-19: a crisis within a crisis ? *Can J Pub Health*. 2020 DOI : 10.17269/s41997-020-00427-x. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

312. Farsalinos K. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic. *Toxicology Reports*. 2020;7:658-663. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
313. Changeux JP, Amoura Z, Rey F, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. <https://www.qeios.com/read/FXGQSB.2>. [[PubMed](#)]
314. Oakes J.M., Fuchs R.M., Gardner J.D., Lazartigues E., Yue X. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;315:R895-R906. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
315. Cai G., Bossé Y., Xiao F. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1557-1559. DOI : 10.1164/rccm.202003-0693LE. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
316. Olds J.L., Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS Journal*. 2020 DOI : 10.1111/febs.15303. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
317. Smith J.C., Sausville E.L., Girish V. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Developmental Cell*. 2020;53:514-529. DOI : 10.1016/j.devcel.2020.05.012. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
318. Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19. 291.
319. Plaçais, L. & Richier, Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev. Médecine Interne* 41, 308-318 (2020).

320. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
321. 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 Mar 13;e200994. Epub 2020/03/14.
322. Ketfi A, Chabati O, Chemali S, Mahjoub M, Gharnaout M, Touahri R, Djenouhat K, Selatni F, Saad HB. Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID- 19: données préliminaires. *Pan Afr Med J*. 2020 Jun 15;35(Suppl 2):77.
323. Roeser A, Puyade M. Actualités dans la COVID-19: COVID-19: highlights. *Rev Med Interne*. 2021;42(10S):10S12–10S13. doi:10.1016/S0248–8663(21)00658–5
324. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1025–1031.
325. Katriina M. Mikkola, Sanjay R. Patel, MD, J. Antony Parker, MD, PhD, Francine Grodstein, ScD, and Samuel Z. Goldhaber, MD. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997; 134:69–72
326. Meyer T, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632–6.
327. Sohne M, Ten Wolde M, Buller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:558–62.
328. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism : A meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427–33.

329. Gallotta G, et al. Increased troponin I predicts in-hospital occurrence of hemodynamic instability in patients with sub-massive or non-massive pulmonary embolism independent to clinical, echocardiographic and laboratory information. *Int J Cardiol* 2008;124:351-7.
330. Moore HB, Barret CD, Moore EE, McIntyre RC, et al. Is there a role for tissue plasminogen activator as a novel treatment for refractory COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome? *J Trauma Acute Care Surg* 2020 ; 88 (6):1-2
331. C. Fauvel, O. Weizman, A. Trimaille, D. Mika, T. Pommier, N. Pace *et al.* *Eur Heart J*, 41 (2020), pp. 3058-3068
332. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA et al (2019) ASH surgical prophylaxis guideline. *Blood Adv* 3(23):3898-3944. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000975>
333. Trimaille, A.; Curtiaud, A.; Matsushita, K.; Marchandot, B.; Von Hunolstein, J.-J.; Sato, C.; Leonard-Lorant, I.; Sattler, L.; Grunebaum, L.; Ohana, M.; et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with and without COVID-19. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2045. <https://doi.org/10.3390/jcm10102045>
334. Demelo-Rodríguez P., Cervilla-Muñoz E., Ordieres-Ortega L., Parra-Virto A., Toledano-Macías M., Toledo-Samaniego N. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res.* 2020;192:23-26. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
335. Voicu S., Bonnin P., Stépanian A., Chousterman B.G., Le Gall A., Malissin I. High prevalence of deep vein thrombosis in mechanically ventilated COVID-19 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(4):480-482. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

336. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al, Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. Mar27. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
337. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(29):4839-47.
338. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2(6):884-9.
339. Lippi G., Henry B.M. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Eur J Intern Med.* 2020;75:107-108. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
340. El Ghouli, J., Bendayekh, A., Fki, W., Yengui, I., Ferjani, S., Milouchi, S., & Ayadi, H. (2020). *Facteurs de risque de mortalité hospitalière au cours de l'embolie pulmonaire en milieu de pneumologie. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* doi:10.1016/j.ancard.2020.01.001

