



Année 2022

Thèse N° 093/22

**L'ISCHÉMIE AIGÛE DES MEMBRES AU COURS DE LA
PNEUMOPATHIE COVID :
(à propos de 22 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/03/2022

PAR

**Mlle. LACHKAR FADILA
Née le 01/01/1997 à FES**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

SARS-Cov-2 (COVID 19) – Coagulopathie – Ischémie aigue des membres

JURY

- M. BOUARHROUM ABDELLATIF**..... PRÉSIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Chirurgie vasculaire
- M. MAAROUFI MUSTAPHA**
Professeur de Radiologie
- M. EL BOUAZZAOUI ABDERRAHIM** } JUGES
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation
- M. JIBER HAMID**..... }
Professeur agrégé de Chirurgie vasculaire
- M. NAOULI HAMZA** MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant de Chirurgie vasculaire

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	7
LISTE DES ABREVIATIONS	9
I. INTRODUCTION	12
II. Matériels et méthodes	15
A. Définition de l'étude	15
B. Critères d'inclusion et d'exclusion	15
1. Critères d'inclusion	15
2. Critères d'exclusion	15
C. Recueil des données	15
D. Etude statistique	16
III. COVID 19	17
A. Le SARS-Cov-2: Structure, transmission et pathogénie	17
B. La coagulopathie due au COVID	19
a. Etat d'hypercoagulabilité	19
b. Tropisme et site de prédilection	19
1. Site de prédilection	19
2. L'atteinte veineuse	20
3. L'atteinte artérielle	21
c. Mécanismes de la coagulopathie.....	23
4. La thrombo-inflammation	23
5. L'atteinte virale directe	24
6. L'auto-immunité	24
7. La dysfonction endothéliale	25
8. L'hyperviscosité	26

C.	Particularités de la coagulopathie liée au covid	27
1.	Résistance à l'héparine	27
2.	Un effet moindre des anti coagulants oraux	28
3.	L'action spécifique des héparines et des AODs	28
4.	Echecs thérapeutiques	29
IV.	Résultats	30
A.	Données épidémiologique	30
1.	Répartition selon le sexe	30
2.	L'âge	30
3.	Antécédents	30
4.	Facteurs de risques cardio-vasculaire	30
B.	Présentation clinique	31
1.	Délai entre l'infection COVID et l'ischémie	31
2.	Examen clinique	31
2.1.	Les signes généraux	31
2.2.	L'atteinte respiratoire due au COVID	31
a.	La dyspnée	31
b.	Détresse respiratoire Aigue	31
2.3.	Le syndrome ischémique du membre	32
a.	Le membre atteint.....	32
b.	L'examen physique	32
C.	Examens paracliniques	34
1.	Biologie	34
2.	Diagnostic Positif du COVID.....	36
2.1.	Diagnostic moléculaire	36

2.2. Diagnostic Radiologique	36
3. Imagerie vasculaire et topographie lésionnelle	37
D. Prise en charge thérapeutique	37
1. Admission en réanimation	37
2. Thérapeutique Anti-COVID.....	37
3. Thromboprophylaxie	38
4. Revascularisation chirurgicale.....	38
E. Les amputations primaires	40
F. Le traitement non-interventionnel	40
1. Traitement Anti-thrombotique	40
2. Abstention chirurgicale	40
G. Evolution	40
1. Pronostic général	40
2. Pronostic du membre	41
2.1. Taux de sauvetage	41
2.2. Amputation secondaire	41
2.3. Mortalité	41
H. Résultats en détails des cas de notre série	43
V. Discussion	55
A. Epidémiologie	55
1. Incidence de l'ischémie aigüe des membres au cours du COVID 19	55
2. Répartition selon le sexe-âge	55
3. Facteurs de risques cardio-vasculaires	56
B. Sévérité de la pneumopathie COVID	57
C. Ischémie du membre	61

1. Site de prédilection	57
2. Degré d'ischémie	61
3. Délai ischémie-COVID	62
D. Bilan biologique	62
1. Anomalies de l'hémostase	62
2. Bilan inflammatoire	65
E. La place de l'imagerie	66
F. Traitement Médical	68
1. Traitement anti-thrombotique	68
1.1. L'aspirine	68
1.2. Les héparines	71
1.3. Les Anticoagulants directs	72
2. Traitement anti-COVID	72
2.1. La place de l'antibiothérapie	72
2.2. L'Azithromycine	73
2.3. Autres antibiotiques	73
2.4. Les antiviraux	74
2.5. Les corticoïdes	75
G. Techniques de revascularisation	76
1. La thrombo-embolctomie à la sonde de Fogarty	76
2. Place de thrombolyse in-situ	76
3. Les pontages.....	77
4. Procédures hybrides	77
H. Résultats	79
1. Taux d'amputations	80

2. Mortalité	82
I. Coagulopathie et leçons apprises :.....	84
VI. Conclusion et perspectives	87
VII. Résumés	90
VIII. Annexes	98
IX. REFERENCES	106

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence des évènements thromboemboliques en France pendant la période COVID.

Tableau 2 : Résultats des bilans biologiques des 22 cas de notre série d'étude.

Tableau 3 : Tableau résumant les cas de mortalité au cours de notre série.

Tableau 4 : Répartition épidémiologique des ischémies aiguës des membres au cours de la pneumopathie COVID selon le sexe ratio et l'Age au cours de 4 études.

Tableau 5 : Répartition des facteurs de risques cardio-vasculaires chez des malades présentant une ischémie aigüe des membres au cours de 3 études.

Tableau 6 : Comparaison de la répartition lésionnelle entre notre série et celles de la littérature.

Tableau 7 : Sévérité de l'ischémie aigüe du membre au cours du COVID dans différentes cohortes à travers le monde.

Tableau 8 : Profil biologique de la coagulopathie au cours du COVID 19.

Tableau 9 : Comparaison du profil inflammatoire des patients atteints d'ischémies aiguës des membres au cours de la pneumopathie COVID : notre série VS la littérature.

Tableau 10 : Tableaux incluant les différentes techniques chirurgicales entreprises dans le traitement des ischémies associées à la pneumopathie COVID.

Tableau 11 : Taux d'amputations des membres au cours du COVID : notre série comparée à celles de la littérature.

Liste des Figures

Figure 1 : Image illustrant les évènements thrombotiques au cours d'une cohorte de 1127 patient au cours du COVID 19.

Figure 2 : Images photographiques de membres des patients de notre cohorte mettant en évidence des ischémies stade III de RUTHERFORD.

Figure 3 : Schéma en secteur 3D rapportant les différentes techniques de revascularisation chirurgicales dans notre série de cas.

Figure 4 : Distribution de l'atteinte artérielle thrombotique chez les malades COVID 19 Au cours de notre série.

Figure 5 : Algorithme proposé pour anticoagulation des malades COVID.

Figure 6 : Prévention et traitement des complications thromboemboliques durant le COVID.

LISTE DES ABREVIATIONS

AB	: Artère brachiale
ACD	: Artère carotide droite
ACE2	: Enzyme de conversion d'angiotensine II
AF	: Artère fémorale
ACG	: Artère carotide gauche
ADO	: Antidiabétiques oraux
AFC	: Artère fémorale commune
AFP	: Artère fémorale profonde
AFS	: Artère fémorale superficielle
AI	: Artère iliaque
AIC	: Artère iliaque commune
AIE	: Artère iliaque externe
AJ	: Artère jambières
AO	: Aorte
AOD	: Anticoagulants oraux directs
AP	: Artère poplitée
ARN	: Acide désoxyribonucléique
ART	: Artère
ASC	: Artère sous Clavière
ASR	: Abdominale sous rénale
ATA	: Artère tibiale antérieure

ATCD	: Antécédents
ATP	: Artère tibiale postérieure
AVC	: Accident vasculaire cérébral
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminé
COVID 19	: COronaVirus Disease apparut en 2019
CRP	: Protéine C-réactive
DD	: D-dimères
ECMO	: Oxygénation par membrane extracorporelle
EP	: Embolie pulmonaire
ETE	: Evènement thromboembolique
FDR Cx	: Facteurs de Risque Cardio-vasculaire
GIHP	: Groupement pour l'insertion des personnes handicapées physiques
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire
HNF	: Héparine non fractionnée
HTA	: Hypertension artérielle
ICTV	: International Committee On Taxonomy of Viruses
Ig	: Immunoglobuline
Il6	: Interleukine-6
IMC	: Indice de masse corporelle
INF	: Interféron
MSD	: Membre supérieur droit
MSG	: Membre supérieur gauche
MTEV	: Maladie thrombo-embolique veineuse
OMS	: Organisation mondiale de la santé

PAR-1	: Récepteur activé par la protéine 1
PFP	: Pontage fémoro-poplité
RT-PCR	: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction
SARS COV	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SCD	: Sous clavière droite
TCA	: Temps de céphaline activé
TDM	: Tomodensitométrie
TE	: Thrombo-embolctomie
TEG	: Thrombo-élastographie
TF	: Trans fémorale
TM	: Transmétatarsale
TP	: Taux de prothrombine
TT	: Trans-tibiale
TTP	: Tronc tibio-péronier
TVP	: Thrombose veineuse profonde
USI	: Unité de soin intensif
VSI	: Veine saphène interne
VX	: Vaisseau

I. INTRODUCTION

En fin décembre 2019, une série de cas de pneumonie virale provoquée par un nouveau coronavirus est apparue à Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagée sur tous les continents. Ce coronavirus, identifié sur prélèvements des voies aériennes, a été nommé SARS-CoV-2 pour Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 par l'ICTV (International Committee On Taxonomy of Viruses). La maladie qu'il provoque a été dénommée COVID-19 pour Coronavirus Disease 2019 par l'OMS. [1]

Rapidement, l'infection se répand en Chine. Le 30 janvier, l'OMS déclare l'infection officiellement comme une urgence de santé publique de portée internationale. La maladie se répand rapidement hors de Chine, et le 25 février, pour la première fois, le nombre de nouveaux diagnostics hors de Chine excède le nombre de diagnostics en Chine. L'OMS déclare l'état de pandémie le 11 mars 2020. [2]

La COVID est une maladie infectieuse émergente de type anthroponose causée par la souche de coronavirus SARS-CoV-2, un virus à ARN enveloppé, non segmenté à polarité positive, appartenant à l'ordre des nidovirales, la famille des coronaviridae, dont sa transmission est interhumaine principalement par les gouttelettes respiratoires. Cette maladie reste le sujet d'actualité dans le monde. [2]

A la date du 06/01/2021 on dénombre, 84 780 171 cas d'infections, confirmés par des tests spécifiques (identification de la présence du virus par RT-PCR [reverse transcriptase-polymerase chain reaction]), ont été recensés à travers le monde, dont 1 853 525 décès. Au Maroc, 1 149 582 cas d'infection à SARS-CoV-2 ont été confirmés à la date du 2 février 2022.

Le plus souvent, l'infection à SARS-CoV-2 est responsable d'une forme bénigne ou modérée, dont la présentation clinique la plus typique est celle d'une infection

respiratoire fébrile avec toux sèche, dyspnée, fatigue et myalgies. Environ 10–15 % des cas sont graves et 5% sont critiques, avec un taux de mortalité inférieur à 3%. Des cas de réinfections ont été décrits. Le traitement du COVID est jusqu'à maintenant symptomatique, reposant aussi sur des soins de soutien.

Mais Rapidement, l'atteinte pulmonaire s'est avérée atypique : discordance entre la profondeur de l'hypoxémie et la compliance pulmonaire conservée, ceci associée à une forte activation de la coagulation suggérée par une élévation importante du taux de D-dimères, une activation endothéliale et une prévalence inattendue de thromboses veineuses et artérielles.

Ainsi de nombreuses hypothèses physiopathologiques ont décrit le potentiel pro-thrombotique de ce coronavirus, suite à l'incidence accrue des accidents thromboemboliques chez les patients infectés, notamment ceux hospitalisés en unités de soins intensifs (USI) avec une atteinte respiratoire sévère.

Cet état thrombotique est lié à l'activation de la cascade de coagulation, augmentation des d-dimères et du fibrinogène, ainsi qu'à la présence fréquente, chez certains patients atteints de COVID-19, de l'anticoagulant lupique. Il touche de manière préférentielle le réseau veineux, mais avec une atteinte artérielle non négligeable.

Ainsi l'incidence de l'ischémie aigüe des membres, semble avoir significativement augmentée depuis le début de la pandémie à un taux avoisinant les 16%, celle-ci le plus souvent associée à un tableau d'emblée grave, une résistance au traitement médical et chirurgical, une évolution souvent fâcheuse avec une morbi-mortalité et un taux d'échec thérapeutique élevé. [2]

Vu les problèmes de prise en charge diagnostique et thérapeutique posés par les tableaux d'ischémies aigües des membres survenant chez des patients infectés par le sars-CoV-2 et leurs impact pronostique défavorable, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques ainsi que les particularités diagnostiques et thérapeutiques de ces patients pour pouvoir optimiser leurs prises en charge.

Notre étude observationnelle menée au CHU Hassan II de Fès, rapporte 22 cas d'ischémies aigües des membres chez des malades atteints du COVID 19, hospitalisés sur une période allant de MARS 2020 à août 2021.

Le but de ce travail étant de :

- Analyser rétrospectivement l'incidence, les données épidémiologique, clinique, paracliniques et thérapeutique et évolutifs des malades.
- Identifier les facteurs de risque associés au développement de l'ischémie aigüe des membres, d'une évolution défavorable, transfert en réanimation et au décès.
- Rappporter les recommandations en termes de prise en charge au cours de cette pandémie.

II. Matériels et méthodes :

A. Définition de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, étendue sur une durée de 17 mois, entre Mars 2020 et Août 2021, à propos de 22 patients ayant présenté une ischémie aigue des membres dans le contexte d'une infection par le COVID 19, et ayant été pris en charge par le service de chirurgie vasculaire du CHU HASSAN II de Fès.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion :

Toutes les données utilisées dans notre travail ont été recueillies dans les dossiers des patients du service de chirurgie vasculaire du CHU HASSAN II de Fès.

Après étude des dossiers, notre série a inclus les malades ayant été admis pour prise en charge d'une l'ischémie aigue des membres associés à une infection par le virus SARS-CoV-2 2 chez qui elle a été documentée.

2. Critères d'exclusion :

De notre étude, sont exclus, les malades perdus de vue durant la période de notre étude.

C. Recueil des données :

Le recueil des données dans les dossiers médicaux a été fait par ordre chronologique croissant à partir de Mars 2020 au mois d'Août 2021, en utilisant la fiche d'exploitation jointe. (Annexe 1)

D. Etude statistique :

Pour l'étude statistique, nous avons reporté toutes les données sur un tableau Excel et nous avons utilisé le logiciel SPSS 17.0.

Les variables qualitatives de notre étude ont été exprimé en pourcentage et en effectif, alors que les variables quantitatives en moyennes +/- déviations standards.

III. COVID 19 :

A. Le SARS-CoV-2 : Structure, transmission et pathogénie :

La COVID 19 est une maladie infectieuse émergente de type anthroponose causée par la souche de coronavirus SARS-CoV-2, un virus à ARN enveloppé, non segmenté à polarité positive, appartenant à l'ordre des nidovirales, la famille des coronaviridae.[4]

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé qui présente une forme ronde elliptique. Les particules virales font 60-220 nm de diamètre, comprend la nucléocapside hélicoïdale, formée de la protéine de capsid(N) complexée à l'ARN viral, qui est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. [4,7]

Selon l'OMS, le SARS-COV 2 se transmet soit suite à un contact direct avec une personne contaminée par le biais des sécrétions respiratoires, de la salive, ou des gouttelettes respiratoires. La transmission indirecte implique le contact de l'hôte avec un objet ou une surface contaminée. Une transmission aérienne est aussi possible en milieu hospitalier au cours d'interventions médicales qui génèrent des aérosols [7]. La transmission verticale (de la mère au nouveau-né) a été exclue suite à des études faites sur des cas confirmés de COVID-19 chez des femmes enceintes, lors du 3eme trimestre. Une étude rétrospective de 9 femmes enceintes atteintes de COVID-19 à Wuhan, Chine, lors du 3e trimestre de grossesse et qui ont toutes eu une césarienne, n'a pas détecté l'ARN du SARSCoV-2 dans le liquide amniotique, le sang du cordon ombilical, et dans les échantillons d'écouvillonnage de la gorge des nouveau-nés. [3]

Le SARS-CoV2 pénètre dans la cellule hôte grâce à la protéine de surface S(spike) qui s'attache au récepteur de l'enzyme ACE2. Ce récepteur est largement exprimé notamment au niveau de l'épithélium des voies aériennes et le parenchyme pulmonaire, ainsi qu'au niveau des cellules endothéliales vasculaire, du cœur, des reins et de l'intestin, des cellules gliales et des neurones du SNC. [5,6]

Le cycle de multiplication de SARS-COV2 dans la cellule comporte les étapes de liaison, de pénétration et de décapsidation puis la synthèse des acides nucléiques et des protéines selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Après la réplication du génome viral et la synthèse des protéines structurales, les virions sont assemblés et libérés par la cellule hôte avec lyse de celle-ci. [6]

Après infection, démarre une phase d'incubation durant laquelle le virus se multiplie (2 à 14 jours avec une moyenne de 5 jours). La 2e phase dépend de la réaction du système immunitaire : soit réponse immunitaire adaptée avec patients pouvant être asymptomatiques ou avec des symptômes plus ou moins importants. La guérison est spontanée sans traitement spécifique. Soit la réponse immunitaire insuffisante ou excessive nécessitant une hospitalisation. [8]

B. La coagulopathie due au COVID

Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la COVID-19, en particulier des troubles de l'hémostase, permettra d'adapter des stratégies thérapeutiques, notamment anti-thrombotiques.

a. Etat d'hypercoagulabilité

Le profil d'hypercoagulabilité majeur rencontré au cours de l'infection évoluée par le SARS-Cov-2 est assez original. Il s'agit plus d'une coagulopathie que d'une vraie CIVD comme initialement décrit. Les anomalies de la coagulation décrites sont différentes chez des patients avec SDRA en rapport avec une COVID-19 que celles de patients avec un SRDA non COVID-19, avec un taux de D-Dimères et de fibrinogène plus élevé et des anomalies du TP et TCA peu marquées. Cette notion est corroborée par une analyse de l'hémostase réalisée par thrombo-élastographie chez des patients COVID-19, qui note un état d'hypercoagulabilité avec une élévation notable des D-Dimères associée à une inflammation majeure. Les modifications portant sur les autres paramètres (taux de plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, antithrombine et protéine C) étaient relativement modestes. [9]

b. Tropisme et site de prédilection :

1. Site de prédilection

Il semblerait que la maladie thromboembolique du COVID aurait un tropisme préférentiel pour le réseau veineux avec comme atteintes les plus fréquentes les classiques thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP), à des thromboses totalement inhabituelles de cathéters de voie centrale ou de voie artérielle, à des thromboses très précoces de filtres d'épuration extra-rénale et de canules d'ECMO. A l'inverse, très peu de complications hémorragiques ont été

rapportées, ce qui renforce l'idée d'une hypercoagulabilité compliquant la COVID-19. [10.93]

Tableau 1 : Prévalence des évènements thromboemboliques en France pendant la période COVID. [94]

Référence	Nombre de patients COVID-19	Embolie pulmonaire n (%)	Thromboses veineuses profondes n (%)	Thromboses artérielles n (%)
Léonard <i>et al</i>	106*	32 (30.0)	-	-
Revel <i>et al</i>	135*	32 (24.0)	-	-
Poissy <i>et al</i>	107**	36 (33.6)	1 (4.7)	-
Klok <i>et al</i>	184**	25 (13.5)	3 (1.6)	3 (1.6)
Helms <i>et al</i>	150**	25 (16.7)	3 (2.0)	4 (2.6)
Littjøs <i>et al</i>	26 **	6 (23.0)	12 (46.0)	-
Middeldrop <i>et al</i>	188	35 (18.6)	28 (14.9)	-
Lodigiani <i>et al</i>	388	10 (2.8)	6 (4.4)	-
Fauvel <i>et al</i>	1240	103 (8.3)	-	-

2. L'atteinte veineuse :

La fréquence de la MTEV chez les patients COVID-19 apparaît être beaucoup plus élevée qu'au cours d'infections respiratoires sévères non COVID. Dans une méta-analyse de sept études incluant 1783 patients avec SDRA de causes autres que COVID-19, l'incidence de la MTEV était de 12,7 %, L'EP était la complication la plus fréquente (25,8%), imputant ainsi un risque de thrombose in situ au sein de l'artère pulmonaire, suivi ensuite par les TVP des membres inférieurs, viennent ensuite des localisations moins fréquentes et plus atypiques, jugulaires, des circuits de dialyses, d'ECMO et de cathéters de voies centrales. [11,14]

3. L'atteinte artérielle :

Les événements thrombotiques artériels chez les patients atteints de COVID-19 bien que moins fréquents que les localisations veineuses, sont d'incidence supérieure à la normale. [90,91]

Une récente méta-analyse rapporte une incidence cumulée d'événements thrombotiques artériels de 17,8 %. En particulier celle des syndromes coronariens était de 3,3 %, des AVC de 1,8 %, et des ischémies de membre inférieur de 1,1 % puis celle des membres supérieurs, et des artères à destinée viscérales, plus rarement des localisations distales, à savoir des ischémies digitales, et dans des cas extrêmes, de vrais tableaux de CIVD, des livedos réticulées et des tableaux de vascularites. Il semblerait que la thrombose artérielle aurait un tropisme pour la localisation sous inguinales. [12,89]

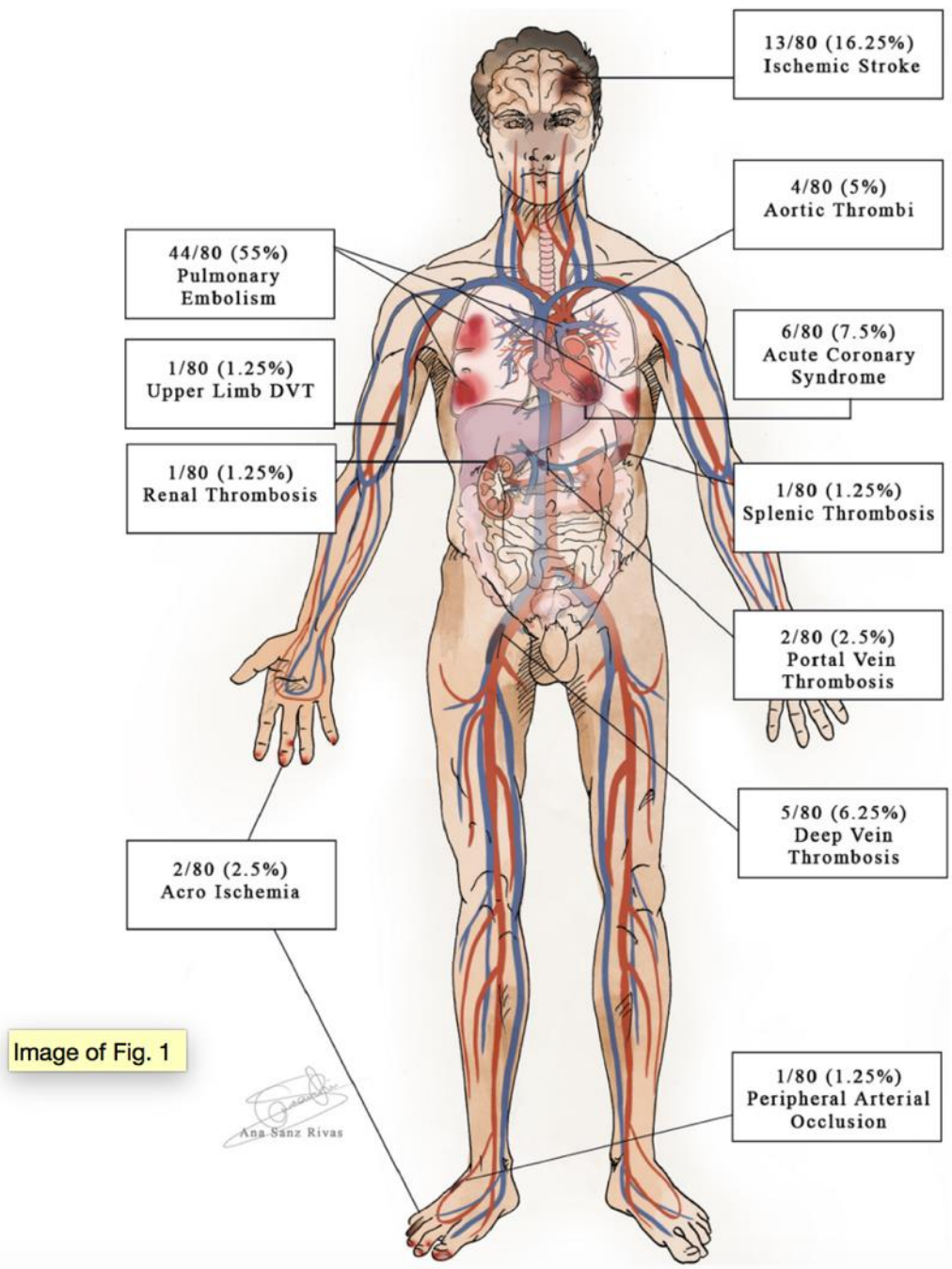


Figure 1 : Image illustrant les évènements thrombotiques au cours d'une cohorte de 1127 patient au cours du COVID 19. [13]

C. Mécanismes de la coagulopathie

La coagulopathie COVID au carrefour de l'inflammation et de la coagulation :

De nombreux phénomènes sont évoqués et probablement intriqués dans la coagulopathie liée au COVID-19 parmi lesquels un excès d'inflammation lié à la libération massive de cytokines, une activation des plaquettes, une stase vasculaire et une dysfonction endothéliale. Les comorbidités préexistantes (Obésité, diabète, HTA..) font également le lit d'évènements thrombotiques.[24]

1. La thrombo-inflammation : Orage cytokinique

En revenant à la chronologie clinico-biologique de l'évolution de cette maladie, l'aggravation rapide des symptômes respiratoires s'accompagne d'une élévation extrêmement marquée des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A et TNF- α), qu'on appelle communément « orage cytokinique » .[25,26,27] La libération explosive et incontrôlée de ces cytokines pro-inflammatoires a comme conséquence une élévation importante des paramètres biologiques de l'inflammation (CRP, fibrinogène, ferritine). Ce phénomène inflammatoire aigu peut affecter la coagulation et la fibrinolyse et amplifier l'hypercoagulabilité. Il a été démontré que l'excès d'IL-6 peut induire l'expression du facteur tissulaire et initier l'activation de la coagulation et la génération de thrombine. [28,29]

La communication croisée plaquettaire-neutrophile et l'activation des macrophages dans ce contexte peuvent faciliter divers effets pro-inflammatoires, tels que la libération de cytokines, la formation de pièges extracellulaires des neutrophiles (TNE) et la formation de fibrine et / ou de micro-thrombus. Les TNE endommagent davantage l'endothélium et activent à la fois les voies de coagulation extrinsèques intrinsèques. [30]

2. L'atteinte virale directe :

Le virus utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE 2 receptor) pour son invasion cellulaire. Ce récepteur, ubiquitaire, est exprimé à la surface des cellules endothéliales. L'analyse histologique post-mortem de 3 patients en défaillance multi viscérale retrouvait une inflammation endothéliale dans tous les organes atteints (poumon, reins, muqueuse intestinale, cœur) associée à une présence du virus dans ces cellules endothéliales suggérant une implication directe du virus dans l'apparition de dysfonction endothéliale. Cette dysfonction endothéliale pourrait être génératrice d'un état pro-coagulant systémique en plus de l'atteinte d'organe spécifique. [35]

3. L'auto-immunité :

L'activation du système immunitaire serait hautement incriminée de même dans le processus inflammatoire que dans l'infection COVID, dont principalement les anticorps anti-phospholipides, l'anticoagulant lupique, anti-cardiolipines.

Le processus de coagulation peut être amplifié par la présence d'anticorps anti phospholipides, un désordre auto-immun lui aussi associé à un risque accru de thromboses.

Il convient de noter que quelques patients COVID-19 ayant développé des anticorps anti-phospholipides (aPL) ont présenté des tableaux d'accidents vasculaires cérébraux, avec obstruction de plusieurs artères cérébrales et artères de membres. D'autres rapportent des taux élevés d'aPL, retrouvés dans 50 % des cas, non corrélés avec la survenue de thromboses. Il s'agit d'anticorps anti-cardiolopine ou anti- β 2-glycoprotéine-1, d'isotype IgM, IgA et/ou IgG, avec des titres peu élevés ou non rapportés. Le lupus anticoagulant est également fréquemment mis en évidence. [30] Il s'agit en réalité d'artefacts de laboratoire pouvant également être liés à

l'augmentation de la CRP responsable de faux positifs lors de la recherche de lupus anticoagulant. Ces anticorps sont précédemment rapportés dans des états cliniques critiques lors d'infections diverses et pourraient être considérés comme un épiphénomène accompagnant l'activation endothéliale et l'orage immuno-inflammatoire. [31,32]

4. La dysfonction endothéliale :

L'infection par le SARS-CoV-2 induit directement ou indirectement une dysfonction de l'endothélium vasculaire, augmentant ainsi le risque de thrombose. Le virus pénètre dans les cellules cibles de l'organisme humain, principalement en se liant à l'Angiotensin-Converting Enzyme-2 (ACE-2), fortement exprimée au niveau des cellules alvéolaires, cardiaques mais également de manière moindre sur l'endothélium vasculaire. Ceci est bien démontré par l'étude de Varga et al qui note la présence d'éléments viraux dans la cellule endothéliale et une l'inflammation endothéliale dite "endothélite". [36]

Théoriquement, l'activation de ces cellules endothéliales peut avoir deux conséquences principales. D'abord une réponse immune innée bien coordonnée par le biais du recrutement de cellules immunitaires, de la surexpression de molécules chimiotactiques (ICAM), des molécules d'adhésion (P-sélectine et E-sélectine) et de l'activation des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des plaquettes. En parallèle, lorsque l'endothélium est dysfonctionnel et inflammatoire, il va exprimer le facteur tissulaire, qui est la clé de l'activation de la cascade de coagulation. Ces deux phénomènes ont pour but de contrôler l'infection et réparer les "dégâts" endothéliaux ; ils peuvent devenir particulièrement délétères s'ils sont excessifs et/ou non contrôlés par l'hôte. [23,37,38,39] Les taux élevés d'antigène du facteur von Willebrand vFW et de FVIII rapportés par l'étude de Helms et al plaident en faveur

d'une inflammation endothéliale importante. [33,34]

Un défaut de résolution de la réponse cytokinique (mécanisme non élucidé) serait à l'origine de l'entretien et du maintien de l'activation endothéliale et de la cascade de coagulation, conduisant ainsi à un dysfonctionnement endothélial généralisé. Ces deux phénomènes inflammation/hémostase sont intimement interconnectés et se renforcent mutuellement.

Ainsi, la dysfonction endothéliale est un déterminant majeur de la dysfonction microcirculatoire en modifiant l'équilibre du lit vasculaire vers plus de vasoconstriction générant ischémie, inflammation, œdème et un état pro-coagulant.

5. L'hyperviscosité :

L'hypoxie, chez les malades sévèrement atteints, est à l'origine de synthèse des « Hypoxia Inducible Factors » (HIF) modifiant et activant la synthèse du facteur tissulaire et du plasminogène-activator inhibitor 1 (PAI 1) à l'origine d'un état pro-coagulant. L'hyperviscosité est une conséquence directe de l'hypoxie. [40,41]

De plus, l'immobilisation prolongée, surtout chez les malades hospitalisés en soins intensifs, la baisse de l'activité physique due à l'asthénie, et la déshydratation sont des facteurs qui contribuent à la stase sanguine et à l'aggravation de l'hyperviscosité.

C. Particularités de la coagulopathie liée au covid :

1. Résistance à l'héparine :

Il convient de noter qu'une forte proportion de patients atteints de formes sévères du COVID-19 ont développé une MTEV pendant l'hospitalisation en dépit d'une posologie standard de thromboprophylaxie (17 et 59 %). De nombreuses institutions ont ainsi adopté des protocoles de prophylaxie optimisés avec des « doses renforcées » chez les patients gravement atteints de COVID-19, même si aucune des études ne permet de comparer différents protocoles thérapeutiques ou différentes molécules. [16,17]. En effet, les doses dites « standards » d'anticoagulation préventive peuvent s'avérer insuffisantes, en particulier chez les patients présentant des taux de DD élevés, ou obèses (IMC élevés), ou lors d'une hospitalisation en USI. La présence d'un état inflammatoire et l'hypercoagulabilité majeure entraînent une liaison non spécifique des chaînes d'héparine aux protéines inflammatoires et un déficit acquis en antithrombine, réduisant ainsi la biodisponibilité de l'héparine et compromettant ainsi l'efficacité anticoagulante. [15]

De ce fait plusieurs études ont opté pour une augmentation des doses d'héparine chez les patients ayant un profil pro coagulant qui s'est accompagné d'une diminution significative des DD et du fibrinogène. Certains auteurs ont même préconisé l'utilisation d'une dose thérapeutique empirique d'anticoagulation pour les patients COVID-19 avec atteintes sévères et ayant une coagulopathie (DD \geq 3000 ng/mL). Cependant, les preuves scientifiques en faveur de cette approche thérapeutique sont actuellement limitées, basées sur des analyses de sous-groupes de séries rétrospectives et/ou mono centriques. [18]

2. Un effet moindre des anti coagulants oraux :

Les anticoagulants oraux directs (AODs) ont obtenu des résultats mitigés dans la prophylaxie de la MTEV en milieu médical ou en post-hospitalier [19,20]. Par ailleurs, beaucoup de patients COVID-19 recevront probablement des thérapies (agents antiviraux ou autres traitements expérimentaux) qui peuvent interférer de manière significative avec les AODs. De ce fait, ils devraient être envisagés avec prudence chez les patients COVID-19. [21]

3. L'action spécifique des héparines et des AODs :

Double action anticoagulante et anti inflammatoire

Le concept d'utilisation d'une anticoagulation à dose complète chez les patients atteints de COVID19 pour prévenir la thrombose micro-vasculaire au cours d'une infection sévère a été envisagé. Une dose prophylactique d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est recommandée pour les patients hospitalisés atteints de COVID-19 pour prévenir la thromboembolie veineuse et une dose de traitement d'HBPM est envisagée pour ceux dont les concentrations de D-dimères sont significativement élevées en raison de problèmes de thrombus dans la circulation pulmonaire, l'HBPM a également des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être bénéfiques dans la COVID-19. Des études antérieures sur la biologie des virus du SARS ont montré que l'héparine in vitro réduisait de 50% l'infectiosité du coronavirus SARS-CoV. Les anticoagulants oraux directs (antithrombine et anti facteur Xa) sont bien établis dans la prévention et la prise en charge de la thromboembolie veineuse, et puisque la thrombine est le principal activateur de PAR-1 (récepteurs activés par les protéines 1), et le facteur de coagulation Xa peut induire la production de cytokines pro-inflammatoires via l'activation de PAR-2 et PAR-1, ces médicaments pourraient être prometteurs pour améliorer la progression de la

maladie et la gravité du COVID-19. En effet, les antagonistes de PAR-1 développés comme antiagrégants plaquettaires pour le traitement des maladies cardiovasculaires pourraient potentiellement atténuer les effets délétères associés à l'activation de la cascade de coagulation et à la formation de thrombine. Cibler la thrombine, le facteur de coagulation Xa ou PAR-1, pourrait donc être une approche intéressante pour réduire la micro thrombose du SARS-CoV-2, les lésions pulmonaires et les mauvais résultats associés. [22,23,38]

4. Echecs thérapeutiques :

Du fait de l'état d'hypercoagulabilité rencontré au cours du COVID, où la dysfonction endothéliale et l'excès d'inflammation prédominent, les thérapeutiques anticoagulantes et de revascularisation entreprises connaissent un grand pourcentage d'échecs. Ainsi l'incidence des évènements thromboemboliques et de re-thrombose après chirurgie de revascularisation a nettement augmenté et ce même sous couverture anti-thrombotique à dose curative. Par conséquent, la plupart des groupes d'experts proposent une thromboprophylaxie à des « doses majorées ou renforcées » ajustées à l'IMC. [18]

IV. Résultats :

A. Données épidémiologique :

1. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, on note une large prédominance masculine. En effet, parmi les 22 patients de notre étude, 18 sont de sexe masculin (81,81%) et 4 de sexe féminin (18,19%).

2. L'âge :

L'âge de nos patients varie entre 45 et 88 ans avec une moyenne de 66,95 ans. Nous soulignons la prédominance de la tranche d'âge supérieure à 65 ans (13 malades) qui représente 59% des patients de notre étude, suivie de la tranche d'âge $55 \leq \text{Age} < 65$ (8 patients à savoir 36,5%), puis en troisième rang les patient d'âge ≤ 55 ans (4,5%).

3. Antécédents :

L'hyperthyroïdie était rapportée dans un seul cas. Aucun antécédent de maladie coronaire, de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle ou d'AVC ischémique n'a été rapporté.

4. Facteurs de risques cardio-vasculaire

Ils étaient dominés par l'âge avancé (supérieur à 65 ans) (59%), le diabète (36,8%) le tabagisme chronique (22,7%) ainsi que l'hypertension artérielle (18,1%).

B. Présentation clinique :

1. Délai entre l'infection COVID et l'ischémie :

Au cours de notre étude, le délai moyen entre l'épisode COVID et l'ischémie du membre était de 6,04 jours. Ce délai variait entre 0 et 13 jours. En effet chez trois patients l'ischémie était révélatrice de COVID.

2. Examen clinique :

2.1. Les signes généraux

La fièvre était le signe physique le plus fréquent, rapporté chez 78% des patients. Des frissons avaient également été rapportés chez 17 patients de notre étude.

L'asthénie et les myalgies étaient également rapportés :

L'asthénie était présente dans 40% des cas. Les myalgies étaient aussi rapportées chez 35% des malades.

2.2. L'atteinte respiratoire due au COVID :

a. La dyspnée :

C'était en effet le signe clinique le plus fréquent (63%) chez les patients qui avaient la forme sévère de la maladie et ceux ayant été admis aux soins intensifs.

b. Détresse respiratoire Aigüe :

La polypnée était présente chez la majorité des patients (59%), la cyanose chez 9 patients (41%). La saturation pulsée en oxygène des malades variait entre 50% et 98% avec une moyenne de 84%. Les malades avaient donc nécessité la plupart du temps le recours à l'oxygénothérapie à haut débit.

2.3. Le syndrome ischémique du membre :

a. Le membre atteint

L'ischémie prédominait essentiellement au niveau des membres inférieurs (95%), tandis que d'atteinte du membre supérieur ne représentait que 5% de l'ensemble des malades.

Il est à signaler que l'ischémie était bilatérale chez 4 malades, et elle intéressait le membre supérieur et inférieur simultanément dans un seul cas.

b. L'examen physique

Le Syndrome ischémique était essentiellement fait de :

- Douleur du membre (77%),
- Cyanose chez (40%),
- Froideur du membre (35%),
- Signes sensitivomoteurs modérés (30%),
- Ischémie irréversible [consommées] (22,7%)

L'examen des pouls au membre inférieur avait objectivé une abolition des pouls poplités et distaux chez 16 malades (72,8%), et de tous les pouls dans 31% des cas.

Au membre supérieur tous les pouls étaient abolis chez les deux patients présentant l'ischémie.

Au terme de l'examen clinique les malades de notre série ont été répartis selon la classification de RUTHERFORD (ANNEXES 2) en :

- Ischémie stade I (4,5%)
- Ischémie stade IIa (30%)
- Ischémie stade IIb (42,8%)
- Ischémie stade III (22,7%)



Figure 2 : Images photographiques de membres des patients de notre cohorte mettant en évidence des ischémies stade III de RUTHERFORD.

C. Examens paracliniques :

1. Biologie :

L'étude des paramètres biologiques s'inscrivait aussi bien dans le cadre d'un bilan préopératoire que dans l'exploration du syndrome inflammatoire et de la coagulopathie due au COVID.

Les résultats des bilans sont rapportés dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Résultats des bilans biologiques des 22 cas de notre série d'étude.

Cas	Hémoglobine (g/dl)	Globules blancs(/ml)	Plaquettes (/ml)	D-dimères (ng/ml)	CRP (mg/l)	Ferritine (ng/ml)
Cas 1	13,8	11 000	249 000	4300	107	1500
Cas 2	12,4	11 800	250 000	2000	115	890
Cas 3	13	20 000	435 000	1500	132	780
Cas 4	12,6	12 000	161 000	2500	217	1300
Cas 5	14,6	24 000	228 000	3000	187	800
Cas 6	9,8	23 000	332 000	2300	290	1000
Cas 7	16,8	21 000	438 000	4500	419	700
Cas 8	12,1	12 730	270 000	8,67	145	500
Cas 9	11,8	87 60	524 000	3500	200	1000
Cas 10	14	17 000	363 000	3000	156	750
Cas 11	15,4	29 000	352 000	4000	198	1400
Cas 12	10	27 000	608 000	1100	70	830
Cas 13	14,7	11 590	196 000	2000	274	1100
Cas 14	10,3	17 000	296 000	2600	192	1000
Cas 15	12,8	17 000	325 000	1000	78	720
Cas 16	11	6000	298 000	900	51	300
Cas 17	9	19 000	604 000	5000	294	1400
Cas 18	10,6	7590	246 000	1300	92,9	800
Cas 19	16,7	12 750	214 000	1164	71	550
Cas 20	13,9	10 000	195 000	3229	310	1440
Cas 21	15,4	12 500	369 000	3000	18	100
Cas 22	14,5	58 930	235 000	7000	346	1200
Moyenne	12,96	17 711	326 727	2677	180	911

2. Diagnostic Positif du COVID

2.1. Diagnostic moléculaire :

Le diagnostic de l'infection SARS-COV-2 était confirmé par la réaction de polymérisation en chaîne par transcriptase inverse (RT-PCR) chez tous les patients.

2.2. Diagnostic Radiologique :

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner thoracique en contraste spontané qui a permis le diagnostic positif et de sévérité de la COVID.

La sévérité de la pneumopathie COVID a été stadifiée selon l'évaluation visuelle de l'extension pulmonaire des lésions proposée par la société d'imagerie thoracique (STI) (Annexe 3).

En effet l'atteinte du parenchyme pulmonaire était étendue (entre 26 à 50% du parenchyme pulmonaire) chez 10 patients, sévère (51-75% d'atteinte) chez 7 patients, et modérée (10 à 25%) dans 4 cas. En revanche l'atteinte pulmonaire était critique (>75%) chez un seul patient.

Les figures 3,4,5,6,7,8 mettent en évidence l'atteinte pulmonaire et ischémique due au virus SARS-Cov-2 chez les patients de notre étude, sur des acquisitions radiologiques faites au CHU Hassan II de Fès.

3. Imagerie vasculaire et topographie lésionnelle :

La majorité des patients de notre série (19 malades) avaient bénéficié d'un angioscanner des membres. Ce dernier avait permis de poser le diagnostic positif de l'occlusion artérielle, de déterminer sa topographie et de dépister son caractère multiple. L'écho-doppler artériel a été réalisé chez 3 malades. Chez ces patients, le recours à l'écho-doppler artérielle était imposé par la présence de contre-indications à l'injection de produit de contraste et/ou de l'instabilité hémodynamique et respiratoire ne permettant pas leur déplacement.

Quant à la répartition lésionnelle, l'artère poplitée constituait le site de prédilection de ces occlusions artérielles (59%). Ensuite viendront les artères jambières (54,5%), le trépied fémoral dans 36,4%, l'atteinte de l'artère iliaque commune (31,8%), puis la bifurcation aortique (22,7%). Au niveau du membre supérieur, l'occlusion siégeait au niveau de l'axe axilo-sous clavier pour les deux cas.

D. Prise en charge thérapeutique :

1. Admission en réanimation :

Plus que la moitié des malades de notre série (59%) avaient nécessité une admission en unité de soins intensifs sur des critères hémodynamiques et/ou respiratoire (SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe ou syndrome de revascularisation sévère).

Dans ce groupe, une ventilation mécanique ainsi que le recours à des drogues vasopressives ont été mis en place dans 10 cas.

2. Thérapeutique Anti-COVID

Dès la confirmation de l'atteinte COVID, tous les patients avaient reçu le protocole hospitalier anti-COVID. Ce dernier incluait une bi-antibiothérapie

(céphalosporines de troisième génération (C3G) et l'azythromycine), une corticothérapie à base de méthylprédnisolone et une vitaminothérapie faite de vitamine C et de zinc.

L'Annexe 4 rapporte la dernière mise à jour du protocole national anti-COVID datant du 18 Janvier 2022.

3. Thromboprophylaxie :

Sur l'ensemble des malades, 16 patients (72,7%) recevaient une anticoagulation préventive à base d'HBPM (100ui/kg/24h). Tandis que 4 patients (18,1%) ont été mis sous des doses curatives (HBPM 100ui/kg/12h). Nous avons également admis deux cas d'ischémies du membre chez qui aucune prophylaxie anti thrombotique n'avait été instaurée.

4. Revascularisation chirurgicale

Seulement 14 patients (63,6%) ont bénéficié d'une revascularisation chirurgicale. La thrombo-embolctomie à la sonde de Fogarty était la technique chirurgicale la plus utilisée au cours de notre série. L'abord chirurgical intéressait essentiellement le trépied fémoral et l'artère poplitée sous articulaire. Il est à signaler que nous avons réalisé le pontage fémoro-poplité dans un seul cas après échec de la thrombo-embolctomie.

Il est à noter que la thrombo-embolctomie du trépied fémoral était bilatérale chez 1 seul patients (4,5%) tandis qu'elle a été associée à une revascularisation poplitée sous articulaire dans 4 cas.

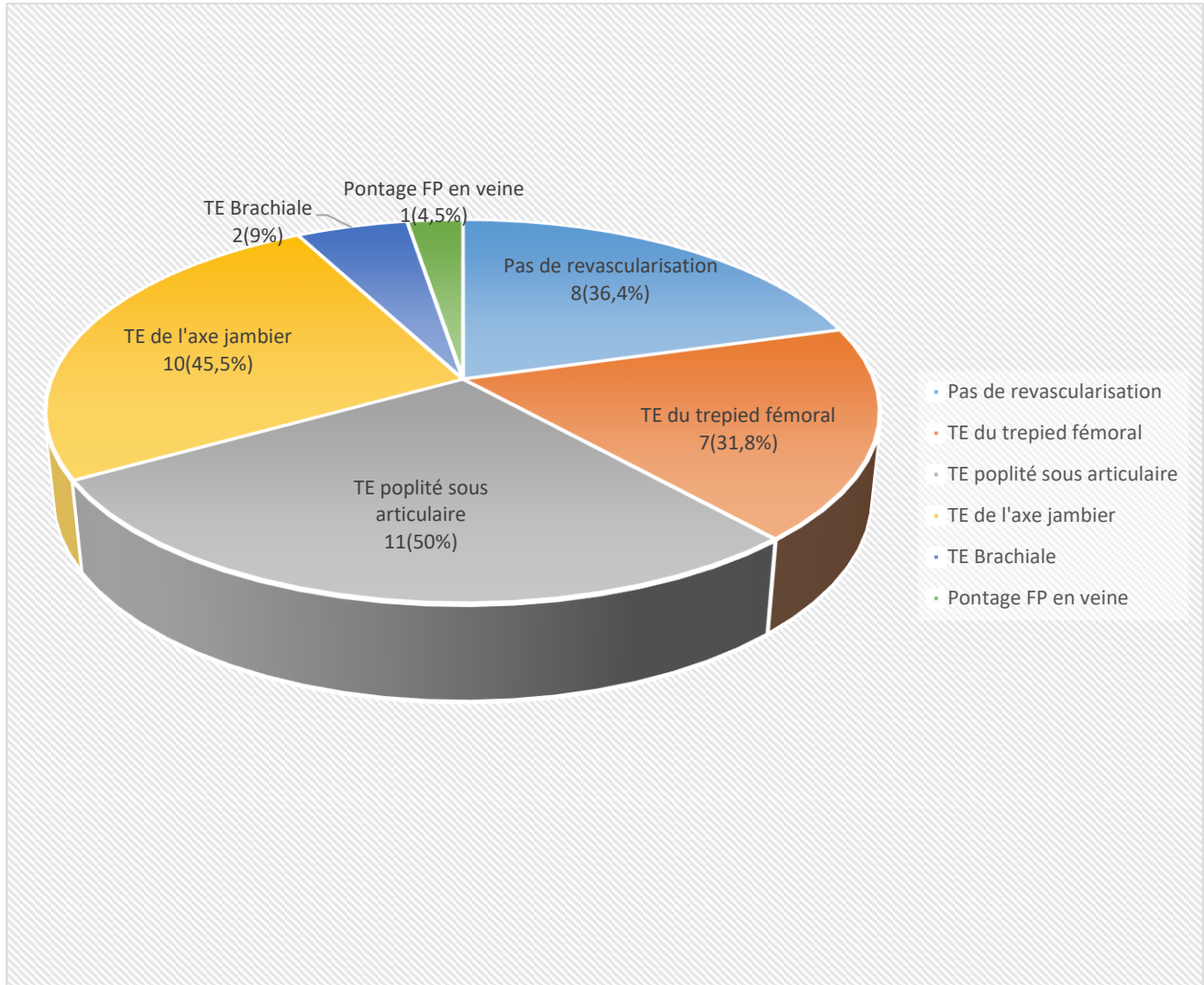


Figure 3 : Schéma en secteur 3D rapportant les différentes techniques de revascularisation chirurgicales dans notre série de cas.

E. Les amputations primaires :

L'amputation primaire était nécessaire chez cinq patients (22,7%), et ce devant des tableaux d'ischémies irréversibles ou consommées.

F. Le traitement non-interventionnel :

1. Traitement Anti-thrombotique :

Tous les patients de notre série ont été mis sous traitement anticoagulant. Ce dernier était à base d'héparine non fractionnée à la seringue auto pulsée chez 77,2% des patients, et d'HBPM à dose curative dans 22,7% des cas. En post-opératoire, tous les patients ont été mis sous Rivaroxabon au long cours. Le recours aux antiagrégants plaquettaires a été enregistré chez 6 patients. Ce traitement était à base d'aspirine chez 5 patients et de Clopidogrel dans un seul cas.

2. Abstention chirurgicale :

Au cours de notre étude, trois patients (13,6%) n'ont pas bénéficié d'une intervention chirurgicale en raison de l'instabilité cardio-respiratoire chez deux malades et la bonne évolution sous traitement médical seul chez un seul malade.

G. Evolution :

1. Pronostic général :

13 patients (59%) des malades de notre série ont nécessité un séjour en unité de soins intensifs dont 7 (31,8%) en post opératoire, et ce en raison d'un syndrome de revascularisation sévère et/ou d'une instabilité cardio-respiratoire.

2. Pronostic du membre :

2.1. Taux de sauvetage :

Parmi les 22 cas de notre étude, 14 malades (63,6%) ont été admis au bloc en vue d'une revascularisation dont 11 (78,5%) ont présenté une bonne amélioration clinique. Le recours à une ré-intervention était nécessaire dans trois cas, dont un avait bénéficié d'un pontage fémoro-poplité en veine et deux d'une thromboembolctomie, et un avait échoué. Le taux de sauvetage du membre au cours de notre étude était donc de 92,8% (13/14 revascularisations).

2.2. Amputation secondaire :

Le recours à l'amputation secondaire était nécessaire dans un seul cas après échec de revascularisation.

2.3. Mortalité :

Au cours de notre série nous avons enregistré 7 décès (31,8%). Parmi ces malades nous avons eu six décès post-opératoire, tandis que 1 n'avait pas pu être admis au bloc du fait de son instabilité hémodynamique et respiratoire. Cette mortalité était liée au Syndrome de détresse respiratoire aigüe (5 cas) et au syndrome d'ischémie-reperfusion (deux cas)

Le tableau suivant met en évidence le taux de mortalité parmi les malades opérés versus non opérés ainsi que les principales causes de décès.

Tableau 3 : Tableau résumant les cas de mortalité au cours de notre série.

Cas décédés	Intervention chirurgicale	Thrombo- embolectomie	Amputation	Pourcentage d'atteinte COVID	Cause de décès
Cas 1	Oui	Oui	non	>50%	Sd d'ischémie- reperfusion
Cas 3	Non	Non	non	55%	SDRA
Cas 5	oui	non	Oui	70%	SDRA
Cas 7	non	non	oui	10%	SDRA
Cas 14	oui	oui	non	75%	SDRA
Cas 19	oui	oui	non	25%	SDRA
Cas 22	oui	oui	non	50%	Sd d'ischémie- reperfusion

H. Résultats en détails des cas de notre série :

Variables	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Case 5
Caractéristiques de base					
Age (Années)	67	63	70	45	80
Sexe	Homme	Femme	Homme	homme	Femme
FDR CVx	Aucun	HTA diabète	Aucun	Aucun	aucun
ATCD	aucun	hyperthyroïdie	Aucun	Aucun	Aucun
Prise médicamenteuse	Aucune	OAD-CCB-SAT	Aucun	Aucun	Aucun
Caractéristiques cliniques					
Sévérité du Covid19	≥ 50%	75%	55%	30%	70%
Délai ischémie-COVID	13	2	5	7	3
Tableau d'ischémie	Ischémie Bilatérale	MIG	MID	MIG	Ischémie irréversible
Anticoagulation avant l'ischémie	HBPM 40 mg	HBPM 60 mg ×2/d	HBPM 40mg×2/d	HBPM 40mg	HBPM 40mg
Imagerie diagnostic	Angio-TDM	Angio-TDM	Echo-Doppler	Angio-TDM	Angio-TDM
Localisation anatomique	Thrombus Aortique, AFC, Pop	Thrombus aortique, Pop	-	AIC	Pop et tibial
Constantes vitales					
Pression artérielle (mmhg)	100/50	130/80	150/70	130/70	11/65
Fréquence cardiaque (bpm)	100	110	110	80	110
Saturation en oxygène (%)	92%	75%	80%	98%	75%

Biologie					
Hémoglobine (g/dL)	13.8	12.4	13	12.6	14.6
Globules blancs (/mL)	11 000	11 800	20 000	12 000	24 000
plaquettes (/mL)	249 000	250 000	435 000	161 000	228 000
TCA (sec)	13.5	-	-	-	-
Fibrinogène (mg/dL)	600	-	-	-	-
D-dimères (ng/mL)	4300	-	-	2500	3000
Ferritine (ng/mL)	1500	890	780	1300	800
Interleukine-6 (pg/mL)	22	-	-	-	-
Protéine C-réactive (mg/L)	107	115	132	217	187
Anticoagulation après admission	LMWH	UFH	UFH	UFN	UFH
Traitement anti-Covid	Ceftriaxone Azithromicin Hydroxycloroquine Methylprednisolone	Ceftriaxone Azithromicin Methylprednisolone	Ceftriaxone Azithromicin Hydroxycloroquine Methylprednisolone	Azithromicin Hydroxycloroquine	Ceftriaxone Azithromicin Hydroxycloroquine Methylprednisolone
Admission en réanimation	Oui	Oui	oui	Non	Oui
chirurgie (Revascularisation)	TE bifurcation fémorale droite Poplité gauche et thrombectomie tibiale	TE poplitée et tibiale	Pas de chirurgie	TE de la bifurcation fémorale	Amputation transfémorale
Evolution	Décès	Bonne	Décès	Bonne	Décès
Durée d'hospitalisation	5 jours	20 jours	6 jours	10 jours	4jours

Variables	Cas 6	Case7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
Caractéristiques					
Age (année)	69	71	58	60	59
Sexe	Homme	Homme	Homme	Homme	Homme
FDR CVx	Diabète	Diabète HTA	diabète	Aucun	Aucun
ATCD	Aucun	Hémorragie méningée	Aucun	Aucun	Aucun
Prise médicamenteuse	Insulinothérapie	Insuline	ADO	Aucun	Aucun
Caractéristiques cliniques					
Sévérité du COVID	40%	10%	75%	75%	10%
Délai COVID-ischémie	7	9	3	3	5
Tableau d'ischémie	MID	Ischémie droite Irréversible	Ischémie bilatérale	MIG	Ischémie bilatérale
Anticoagulation avant le COVID	HBPM 40 mg	HBPM 40 mg	HBPM 40mg	HBPM 40mg	HBPM 40mg
Imagerie	Angio-TDM	Angio-TDM	Angio-TDM	Angio-TDM	Angio-TDM
Localisation anatomique	Thrombus aortique flottant, bifurcation fémorale et AIC droite	AIC droite, AFS	AIC bilatérale, pop et TTP	Pop	Thrombus aortique flottant, AFP, Pop
Constantes vitales					
Pression artérielle (mmhg)	12/60	140/90	120/70	140/90	120/65
Fréquence cardiaque (bpm)	75	80	91	120	97
Saturation en oxygène (%)	96%	96%	50%	85%	95%

Biologie						
Hemoglobine (g/dL)	9.8	16.8	12.1	11.8	14	
Globules Blancs (/mL)	23 000	21 000	12 730	8 760	17 000	
Plaquettes (/mL)	332 000	438 000	270 000	524 000	363 000	
TCA (sec)	-	-	-	-	-	
Fibrinogène (mg/dL)	-	-	-	-	-	
D-dimères (ng/mL)	2300	4500	8.67	-	-	
Ferritine (ng/mL)	1200	1500	-	-	-	
Interleukine-6 (pg/mL)	-	-	-	-	-	
CRP (mg/L)	290	419	145	200	156	
Anticoagulation après admission	UFH	LMWH 60mg×2/d	UFH	UFN	UFH	
Traitement anti Covid	Azithromicin Hydroxychloroquine	Ceftriaxone Azithromicin Hydroxychloroquine Methylprednisolone	Ceftriaxone Azithromicin Methylprednisolone	Ceftriaxone Azithromicin Hydroxychloroquine Methylprednisolone	Ceftriaxone Azithromicin Hydroxychloroquine Methylprednisolone	
Admission en réanimation	NON	oui	oui	oui	oui	
Chirurgie (Revascularisation)	Pas de chirurgie	Amputation Transfemorale	TE de la bifurcation fémorale TE pop et tibiale droite	TE pop et tibiale gauche	TE pop droite bypass FP gauche	
Evolution	bonne	Décès	bonne	bonne	bonne	
Durée d'hospitalisation(jours)	7 jrs	10	15	10	20 jrs	

Variables	Cas 11	Cas 12	Cas 13	Cas 14	Cas 15
Caractéristiques					
Age (années)	62	88	66	61	60
Sexe	Homme	Femme	homme	homme	homme
FDR CVx	Aucun	Diabètes	tabagique	HTA	Tabagique
ATCD	aucun	aucun	Contraception	aucun	aucun
Prise médicamenteuse	aucune	Insuline	-	CCB	aucune
caractéristiques Cliniques					
Sévérité du COVID	25- 50%	50%	80%	75%	50%
Délai ischémie-COVID	2	5	12	1	5
Tableau d'ischémie	MID	MIG	MSG	MIG	Ischémie Irréversible MID
Anticoagulation avant l'ischémie	HBPM 40 mg	HBPM 40 mg	HBPM 60mg ×2/d	HBPM 40mg	HBPM 40mg
Imagerie	Angio-TDM	Echo-doppler	Angio-TDM	Echo-doppler	Angio-TDM
Localisation anatomique	AFC, AFS, AFP Pop	Tronc fémorale	Art sous-clavière	Pop et tibial	Pop
Constantes vitales					
Pression artérielle (mmhg)	120/60	140/80	120/70	140/90	120/60
FC (bpm)	90	100	91	80	75
Saturation en oxygène (%)	95%	93%	55%	92%	90%

Biologie					
Hémoglobine (g/dL)	15.4	10	14.7	10.3	12.8
Globules blancs (/mL)	29 000	27 000	11 590	17 000	17 000
Plaquettes (/mL)	352 000	608 000	196 000	296 000	325 000
TCA (sec)	-	-	-	-	-
Fibrinogène (mg/dL)	-	-	-	-	-
D-dimères (ng/mL)	-	-	-	-	1300
Ferritine (ng/mL)	-	-	1971	-	621
Interleukine-6 (pg/mL)	-	-	-	-	-
CRP (mg/L)	198	70	274	192	78
anticoagulation après admission	HNF	HNF	HNF	HNF	HBPM60mg×2/d
Traitement anti Covid-19	Azithromicin Hydroxychloroquine	Ceftriaxone Azithromicin Hydroxychloroquine Methylprednisolone	Ceftriaxone Azithromicin Methylprednisolone	Ceftriaxone Azithromicin Hydroxychloroquine Methylprednisolone Aspirin Clopidogrel	Ceftriaxone Methylprednisolone
Admission en réanimation	Non	oui	oui	oui	Non
Chirurgie (Revascularisation)	TE Bifurcation fémorale et pop et tibiale	TE Pop et tibiale	TE sous Clavière et brachiale	TE tibiale et pop gauche	Amputation Transfemorale
Evolution	Bonne	Bonne	Bonne	Décès	Bonne
Durée d'hospitalisation (jours)	10	15 jrs	9 jrs	13	7

Variables	Cas 16	Cas 17	Cas 18	Cas 19	Cas 20
Caractéristiques					
Age (années)	62	76	75	69	74
Sexe	Femme	Homme	Homme	Homme	Homme
FDR CVx	Diabète HTA	Aucun	Aucun	Tabagique	Tabagique
ATCD	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
Prise médicamenteuse	ADO, Anti-HTA	Aucune	Aucune	Aucune	Aucune
Caractéristiques cliniques					
Sévérité du COVID	50-75%	25-50%	10-25%	25%	50%
Délai ischémie COVID	5	7	10	2	10
Tableau d'ischémie	MIG	Ischémie irréversible MID	Ischémie irréversible MID	Ischémie bilatérale	Ischémie irréversible MIG
Anticoagulation avant l'ischémie	HBPM 40 mg	HBPM 40 mg	HBPM 60mg ×2/d	HNF curative	HBPM 40mg
Imagerie	Angio-TDM	Angio-TDM	Angio-TDM	Angio-TDM	Angio-TDM
Localisation anatomique	Pop	AFC	Tibiales	AIE - AFC - AFS et pop	AIC - Tibiales
Constantes vitales					
Pression artérielle (mmhg)	130/60	120/80	140/70	110/740	10/65
FC (bpm)	80	100	70	130	75
SpO2 (%)	92%	99%	98%	75%	98%

Biologie						
Hémoglobine (g/dL)	11	9	10.6	16.7	13.9	
Globules blancs (/mL)	6 000	19 000	7 590	12 750	10 000	
Plaquettes (/mL)	298 000	604 000	246 000	214 000	195 000	
TCA (sec)	-	-	-	-	-	
Fibrinogène (mg/dL)	-	-	-	-	-	
D-dimères (ng/mL)	-	-	-	-	-	
Ferritine (ng/mL)	-	-	-	1164	-	
Interleukine-6 (pg/mL)	-	-	-	-	-	
CRP (mg/L)	51	294	92.9	71	310	
Anticoagulation à l'admission	HNF	HNF	HBPM 60mg×2/d	HNF	HBPM 60mg×2/d	
Traitement anti Covid-19	Azithromicin Hydroxycloroquine	Ceftriaxone Methylprednisolone Aspirin	Ceftriaxone Azithromicin Aspirin	Ceftriaxone Azithromicin Hydroxycloroquine Methylprednisolone	Azithromicin Hydroxycloroquine	
Admission en réanimation	Non	Non	Non	Oui	Non	
Chirurgie (Revascularisation)	TE tibiale et pop	TE bifurcation fémorale - Amputation Transtibiale	Amputation Transtibiale	TE fémorale bilatérale TE pop et tibiale gauche	Amputation Transtibiale	
Evolution	Bonne	Bonne	Bonne	Décès	Bonne	
Durée d'hospitalisation (jrs)	13 jrs	10 jrs	9 jrs	10 jrs	9 jrs	

Variable	Cas 21	Cas 22
Caractéristiques		
Age	72	66
Sexe	homme	homme
FDR CVx	Tabagique	diabète
ATCD	aucun	Aucun
Prise médicamenteuse	Aucune	Aucune
Caractéristiques cliniques		
Sévérité du COVID	25-50%	50%
Délai ischémie-covid	10	7
Tableau d'ischémie	Ischémie irréversible MID	Ischémie irréversible MIG MSG
Anticoagulation avant l'ischémie	aucune	Aucune
Imagerie	Angio-TDM	Angio-TDM
Localisation anatomique	Art Poplitée ,ATA,TTP	AIC,AIE,AFS,AFP, Poplitée, Tibiale Sous clav, brachiale,radiale et cubiatle
Constantes vitales		
Pression artérielle(mmHg)	110/70	120/80
FC (bpm)	95	100
SpO2 (%)	97%	65%

Biologie		
Hémoglobine (g/dL)	15.4	14,5
GB (/mL)	12500	58930
Plaquettes (/mL)	369000	235000
TCA (sec)	100	67,5
Fibrinogène (mg/dL)	-	-
D-dimères (ng/mL)	3000	7000
Ferritine (ng/mL)	-	-
Interleukine-6 (pg/mL)	-	-
CRP (mg/L)	18	346
Anticoagulation durant l'admission	HNF curative	HNF 60mg
Traitement Covid-19	Ceftriaxone Aithromycin aspirine	Ceftriaxone Methylprednisolone Aspirine
Admission en réanimation	non	oui
chirurgie (Revascularisation)	non	TE de la bifurcation fémorale - embolectomie poplitée et brachiale
Evolution	Bonne	décès
Durée d'hospitalisation (jours)	10 jrs	10 jrs

Nombre de Cas	IAM (n = 22)
Age (Années)	66,95(45–88y)
Sexe	
Homme (%)	18 (81,81%)
Femme (%)	4 (18,19%)
FDR CVx	
HTA	4 (18,1%)
Diabète	8 (36,8%)
Tabagisme	5 (22,7%)
Antécédents	
Hyperthyroïdie	1
Hémorragie méningée	1
BPCO	1
Antécédent de MTEV	0
Prise médicamenteuse	
Insuline/ADO	4/4
Trt antihypertenseur	4
Sévérité d'atteinte Covid19 (%)	47,95 %
Minime <10%	0
Modérée 10–25%	4 (18,18%)
Etendue 26–50%	10 (45,45%)
Sévère 51–75%	7 (31,8%)
Critique >75%	1 (4,5%)
Délai Ischémie COVID (jours)	6,04
Anticoagulation avant l'ischémie	
Préventive	16 (72,7%)
Curative	4 (18,1%)
Aucune	2(9%)
Tableau d'ischémie	
Membre supérieur	2 (5%)
Membre inférieur	21 (95%)
Localisation anatomique	
Thrombus aortique flottant (FT)	5
AIC	7
AIE	2
AFC/AFS/AFP	6/4/3
Poplité/tibiale	13/6
TTP	3
ASC/AB	2/2
Multiples localisations (%)	11 (50%)

Biologie	
Globules blancs (/mL)	16415.79 (7500–29000)
D–dimères (ng/mL)	2268.11 (8.67–4500)
Proteine–C réactive (mg/L)	179.57 (51–419)
Férritine (ng/mL)	1173.55 (621–1971)
Traitement non–interventionnel	3
Revascularisation chirurgicale(technique)	14(63,6%)
TE de la bifurcation fémorale	7
TE TA et Pop	11
Bypass	1
TE brachiale	2
Amputation	
TF (%)	3 (15%)
TT (%)	3 (15%)
TM (%)	1 (5%)
Admission en réanimation (%)	12 (55%)
Evolution	
Hématome	1
Amputation sur nécrose de moignon/infection	3
Thrombose	4
Décès (%)	7 (31,8%)

V. Discussion :

A. Epidémiologie :

1. Incidence de l'ischémie aigue des membres au cours du COVID 19

Le taux d'ischémie aigue des membres a nettement augmenté au cours de la pandémie due au COVID 19, avoisinant les 16% en 2021, 5 fois plus que dans la population générale en 2019. [36,77]

Bellosta et al [44], estime que l'incidence des ischémies aigue des membres chez les malades COVID 19 aurait augmenté de 30% par rapport à la même période en 2019. Klok et al [17] rapporte un taux de 3,7% d'évènements thromboembolique artérielle chez les malades admis pour prise en charge du COVID versus 0.7% chez les non COVID.

De ce fait il est maintenant prouvé que le nombre d'évènements thromboemboliques a flambé au cours des deux dernières années due au COVID 19.

2. Répartition selon le sexe-âge :

En comparaison avec les études menées dans le monde, nous remarquons une nette prédominance du sexe masculin. Nous rapportons les valeurs exactes du sexe ratio homme/femme au cours de trois études différentes (Pérou, USA et Italie).

L'Age moyen au cours de notre série était de 66,94 (extrêmes 45-88), cette moyenne était proche voir similaire à celle rapporté dans les différentes séries de la littérature (Tableau 3).

Tableau 4 : Répartition épidémiologique des ischémies aiguës des membres au cours de la pneumopathie COVID selon le sexe ratio et l'Age au cours de 4 études.

SERIES	Nombre de cas	Sexe ratio (H/F)	Répartition selon
			l'âge (extrêmes)
Sanchez et al. [42]	30	23/7 (76,6%)	60 (55–75ans)
Etkin et al. [43]	49	37/12 (75,15%)	67 (58–75 ans)
Bellosta et al. [44]	20	18/2 (90%)	75 (62–95 ans)
Notre série	22	18/4 (80%)	66,94 (45–88 ans)

3. Facteurs de risques cardio-vasculaires :

Dans notre série, le diabète était le FDR le plus fréquemment retrouvé (36.3%) chez les patients. Ceci a été pratiquement relevé dans toutes les autres séries similaires. L'HTA, le tabagisme et la BPCO viennent en deuxième lieu. La cardiopathie ischémique et valvulaire, l'obésité et l'insuffisance rénale chronique terminale ainsi que les dyslipidémies ont aussi été rapportées à des proportions variables.

Au cours de notre série 22,7% des malades ne présentaient aucun FDR Cvx, cette constatation a été partagée également par Sanchez et al. [42] et Etkin et al. [43], puisqu'ils ont respectivement 18% et 27% des patients sans aucun facteur de risque d'ischémie des membres ni antécédents médico-chirurgicaux, ceci plaide en faveur de l'implication de l'état d'hypercoagulabilité et inflammatoire sévère due à l'infection virale COVID 19.

Le tableau ci-dessous résume les différents facteurs de risques cardio-vasculaires retrouvés dans notre série de cas et ceux de la littérature.

Tableau 5 : Répartition des facteurs de risques cardio-vasculaires chez des malades présentant une ischémie aigüe des membres au cours de 3 études.

Séries	Diabète	Hypertension artérielle	Tabagisme chronique	BPCO	Aucun
Sanchez et al [42]	8 (33,3%)	10 (26,6%)	3 (10%)	4 (13,3%)	18%
Etkin et al [43]	17 (35%)	26 (53%)	9 (18%)	3 (9%)	27%
Bellosta et al [44]	3 (15%)	11 (55%)	2 (10%)	2 (10%)	20%
Notre série	8 (36,3%)	4 (18,1%)	5 (22,7%)	1 (4,5%)	22,7%

1. Site de prédilection :

Nous avons rapporté, dans notre série de cas, une nette prédominance de l'atteinte infra-inguinale 21 cas (91,3%) et deux localisations (9%) au niveau du membre supérieur. La thrombose poplitée était la localisation artérielle la plus fréquente (59%).

Une méta-analyse de 138 cas d'ischémies aigües des membres [46], avait relevé également une prédominance de l'atteinte du membre inférieur de 74% (102 cas), tandis que le membre supérieur était affecté chez 27 patients (19,5%). L'atteinte bilatérale a été rapporté dans 6,5% des cas par les mêmes auteurs.

Sanchez et al. [42] ont relevé également une nette prédominance du membre inférieur 73,3%, tandis que celle du membre supérieur était rapporté dans seulement 26,6% des cas.

Dans l'étude de Etkin et al. [43], parmi les 42 cas, l'ischémie intéressait le membre inférieur dans 43,3% et le membre supérieur chez 16,6%. L'occlusion artérielle siégeait principalement au niveau du trépied fémoral (12 cas), de l'artère poplitée (15 cas) et l'étage Aorto-iliaques chez 8 patients. Etkin et al. [43] avaient rapporté également que l'ischémie était multiple chez 12 patients.

Nous concluons donc que l'atteinte ischémique des membres au cours du COVID touche nettement plus le réseau artériel infra inguinal et préférentiellement l'artère poplitée.

Le Tableau suivant résume la répartition thrombotique lésionnelle de notre série et celles des différentes études de la littérature.

Tableau 6 : Comparaison de la répartition lésionnelle entre notre série et celles de la littérature.

Séries Répartition lésionnelle	Etkin et al [43]	Sanchez et al [42]	Bellosta et al. [44]	Notre série
Aorto-iliaque	23%	14%	20%	31,8%
Trépied fémoral	34%	11,9%	10%	36,4%
Poplitée	43%	30,7%	40%	59%
Réseau jambier	30%	21,6%	20%	54,5%
Membre supérieur	14%	26,6%	20%	9%
Localisations multiples	24,4%	15%	20%	45%

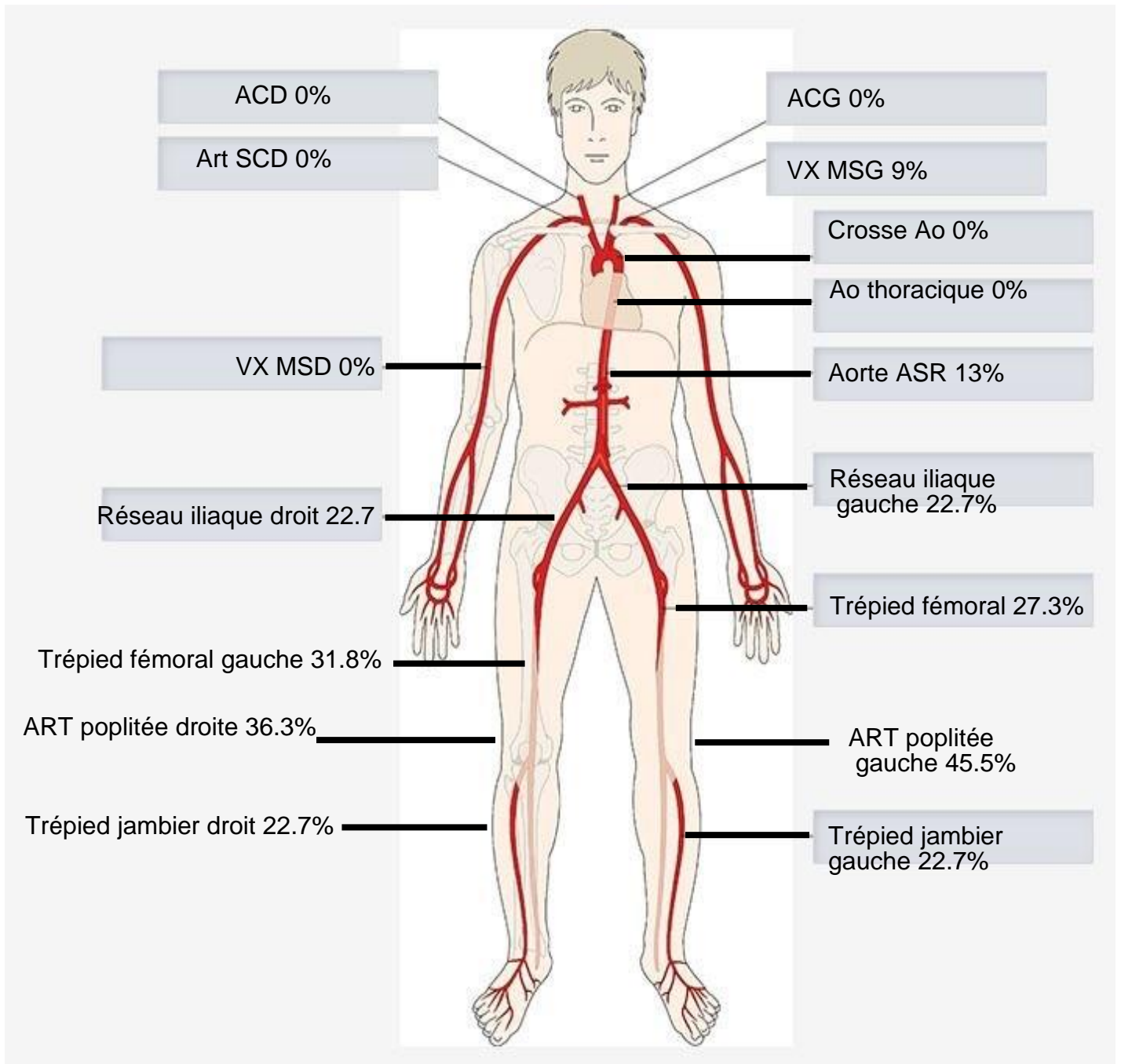


Figure 4 : Distribution de l'atteinte artérielle thrombotique chez les malades COVID 19 au cours de notre série.

B. Sévérité de la pneumopathie COVID :

Dans notre étude, la pneumopathie COVID était étendue (entre 26 et 50%) dans 10 cas (45,4%), sévère chez 7 malades (31,8%) et modérée dans 18,1% des patients.

Dans l'étude Sanchez et al [42], 16 patients (53,3%) présentaient une atteinte sévère. Bozzani et Al [45], avait également rapporté un taux d'atteintes sévères aux environs de 60%.

Il est donc clairement établi d'après plusieurs études rétrospectives que le risque des évènements thrombotiques artérielles et/ou veineux soit directement lié à la sévérité de la pneumopathie COVID.

C. Ischémie du membre :

2. Degré d'ischémie :

En comparaison avec les études observationnelles des malades ayant été admis pour ischémie aigüe des membres sur une pneumopathie COVID en Italie, au Pérou et aux USA, il est maintenant établi qu'il y ait une grande prédominance des tableaux d'ischémies sévères et ce dès l'admission des malades. L'ischémie légère et irréversible viennent au second rang à des degrés variables.

En se référant à la classification de RUTHERFORD (annexe 2) nous avons stadifié le degré d'ischémie au cours de notre étude et celles rapportées par la littérature.

Le tableau ci-dessous en résume les différents résultats.

Tableau 7 : Sévérité de l'ischémie aigüe des membres au cours du COVID dans différentes cohortes à travers le monde.

Séries Les Stades De sévérités	Sanchez et al [42]	ALI in Covid patients [46]	Bellosta [45]	Notre série
Ischémie légère	0	8 (36,6%)	0	1 (4,5%)
Ischémie sévère	28 (93,3%)	9 (47,3%)	17 (85%)	13 (59%)
Ischémie irréversible	2 (6,7%)	2 (10,5%)	3 (15%)	8 (36,3%)

3. Délai ischémie-COVID :

Dans notre série de cas, le délai moyen entre l'épisode COVID et l'ischémie aigüe était de 6,04 jours (entre 2 et 13 jours). Dans l'étude Sanchez et Al [42] une moyenne de 19 jours avant l'apparition de l'ischémie a été rapporté. Tandis qu'au cours de l'étude Bozzani et al [45] ce délai était de 13 jours.

De ce fait, au cours de l'épisode COVID, l'examen des pouls est une étape essentielle de l'examen clinique quotidien surtout chez les malades hospitalisés et sévèrement atteints.

D. Bilan biologique :

1. Anomalies de l'hémostase :

Le profil d'hypercoagulabilité majeur rencontré au cours de l'infection évoluée par le SARS-Cov-2 est assez original. Il s'agit plus d'une coagulopathie que d'une vraie CIVD comme initialement décrit [51].

Les paramètres évalués au cours de l'épisode COVID19 et reflétant les anomalies de l'hémostase incluent les DD, fibrinogène, le taux de prothrombine et des plaquettes, ainsi que l'IL6 et les anticorps anti-phospholipides. Dans notre série tous les malades ont bénéficié du dosage des DD, plaquettes taux de prothrombine et fibrinogène, néanmoins l'IL6 et les anticorps anti-phospholipides n'ont pas été dosé chez nos malades du fait de leur indisponibilité.

Les anomalies de la coagulation décrites sont différentes chez des patients COVID-19 que celles des patients non COVID-19 au cours d'une infection systémique, avec une augmentation des DD, et du fibrinogène plus important respectivement (4300 vs 2300 ng/mL) et (7,0 vs 5,6 g/L), par ailleurs des anomalies du TP et du TCA peu marquées [52]. Cette notion est corroborée par une analyse de l'hémostase réalisée par thrombo-élastographie chez des patients COVID-19, qui note un état d'hypercoagulabilité avec une élévation notable des DD associée à une inflammation majeure. Les modifications portant sur les autres paramètres (taux de plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, antithrombine et protéine C) étaient relativement modestes [53]. Ranucci et al.[26] retrouvent justement ce même profil pro-coagulant spécifique avec une élévation majeure des DD et du fibrinogène corrélée à une élévation de l'IL-6.

Une étude italienne a rapporté les résultats de l'analyse du thromboélastogramme (TEG) pour 24 patients admis en réanimation pour COVID-19. Tous les patients avaient des profils hyper coagulables au TEG [55,64].

Au cours de notre étude nous avons noté une nette augmentation des D-dimères, avec un taux moyen de 2677 ng/ml (entre 8,67-7000 ng/ml), ce qui est nettement plus augmenté que la norme. Les taux de prothrombine et le temps de céphaline activé ainsi que celui des plaquettes sont généralement peu ou pas modifié

(moyenne des plaquettes à 326 000/ml). Au cours de l'étude Sanchez et Al [42], le taux moyen de DD et du fibrinogène étaient élevées, respectivement à 2200 mg/L et 4,8 mg/dl, celui des plaquettes à 238 000/ml et le TP et TCA souvent inchangés. Etkin et al, [43], quand à une cohorte de 42 ischémies des membres, tous les patients avaient des taux de DD très élevés le plus souvent supérieur à 1000 mg/ml. [52]

Une surveillance biologique régulière des patients atteints de COVID-19 est importante pour diagnostiquer une coagulopathie évolutive. Les patients hospitalisés avec une infection au COVID-19 nouvellement confirmée ou présumée doivent subir des tests de coagulation à l'admission, y compris les D-dimères, TP, TCA, fibrinogène et numération plaquettaire. Ces tests peuvent fournir des informations pronostiques utiles [68]. En effet, Il est indispensable d'instaurer une évaluation étroite de ces paramètres biologiques liés aux troubles de l'hémostase (tous les 2 à 3 jours).

Les résultats des différents paramètres biologiques sont détaillés ci-dessous dans tableau 7.

Tableau 8 : Profil biologique de la coagulopathie au cours du COVID 19.

SERIES	Helms et al [52]	Etkin et al. [43]	Sanchez et al. [42]	Notre série
Résultats biologiques				
D-dimères (mg/ml)	4300	>1000 (83%)	2200	2677
Fibrinogène (g/l)	7	5	4,8	4,7
Taux de prothrombine (%)	94	90	95	90

2. Bilan inflammatoire :

La libération explosive et incontrôlée des cytokines pro-inflammatoires a comme conséquence une élévation importante des paramètres biologiques de l'inflammation (CRP, fibrinogène, ferritine). Ce phénomène inflammatoire aigu peut affecter la coagulation et la fibrinolyse et amplifier l'hypercoagulabilité. Il a été démontré que l'excès d'IL-6 peut induire l'expression du facteur tissulaire et initier l'activation de la coagulation et la génération de thrombine [48-49-50-56].

Le taux de CRP (protéine C-réactive) dans notre étude était nettement augmentée avec une moyenne de 180 mg/L, et un taux de ferritine à 911 ng/ml. Dans l'étude de Sanchez et al. [42] la valeur moyenne de la CRP retrouvée était de 40 mg/l et de la ferritine à 521 ng/ml. Bozzani et al. [45] avaient rapporté également un taux moyen de CRP de 78,2 mg/l.

Ce profil hyper-inflammatoire retrouvé au cours de notre série ainsi que celles des revues de littératures plaide en faveur d'une forte activation de la réponse inflammatoire systémique secondaire à l'agression virale du COVID 19 mis en évidence sur le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Comparaison du profil inflammatoire des patients atteints d'ischémies aigües des membres au cours de la pneumopathie COVID : notre série VS la littérature

SERIES	Bozzani et al [45]	Sanchez et al. [42]	Notre série
Résultats biologiques			
CRP (mg/l)	78,2	40	180
FERRITINE (ng/ml)	800	521	911

E. La place de l'imagerie :

Les examen Radiologiques comprenait deux points :

Un volet respiratoire :

Une demande systématique d'une radiographie pulmonaire standard ainsi que d'une TDM thoracique était effectuée dans notre formation hospitalière. Ceux-ci afin d'évaluer la sévérité de la pneumopathie COVID.

De plus, en collaboration avec le service de radiologie du CHU Hassan II de FES, toute réalisation d'un angioscanner des membres dans un contexte d'ischémie aigüe, principalement au cours des périodes de flambées pandémique, était associée systématiquement à des acquisitions thoraciques en contraste spontané dans un but de dépistage de la pneumopathie COVID et l'évaluation de son étendue.

Le volet vasculaire périphérique :

L'imagerie vasculaire constitue plus une aide au diagnostic qui est principalement clinique. Sa place est adaptée à l'urgence de la revascularisation et ne doit pas retarder la mise en route d'une revascularisation dans l'immédiat. Néanmoins elle permet d'établir une cartographie lésionnelle précise des différentes thromboses artérielles.

Dans notre série de cas, l'angioscanner était l'examen de référence et a été réalisé chez 19 patients (86,3%), 2 patients ont bénéficié d'écho-doppler artériel des membres et dans un seul cas le diagnostic d'ischémie aigüe du membre a été posé uniquement sur des critères cliniques du fait de l'instabilité hémodynamique et respiratoire du malade.

Dans notre pratique hospitalière courante, l'indication de l'angioscanner se pose après évaluation de trois principaux paramètres :

- L'âge : plus l'âge est avancé plus l'angioscanner est indiqué afin d'évaluer le lit vasculaire.
- La sévérité de l'ischémie : devant des tableaux d'ischémie sévère aucun moyen diagnostique ne doit retarder la revascularisation.
- L'état hémodynamique et respiratoire : l'angioscanner n'est discuté que si l'état hémodynamique et respiratoire le permettent.

Dans la série de cas de Sanchez et al. [42], 76,7% des malades qui étaient hospitalisés avant tout événement thromboembolique ont été diagnostiqués uniquement sur des critères cliniques sans aucun recours aux moyens d'imageries.

Tandis qu'au cours de l'étude de Bellosta et al. [44] le moyen radiologique choisi pour guider la technique de revascularisation s'est basé sur la suspicion clinique du niveau d'atteinte thrombotique. Ainsi les patients s'étant présentés dans

des tableaux d'occlusion aorto-iliaques ont bénéficié d'angioscanner aorte membres inférieurs, tandis que dans les cas d'atteintes infra-inguinales et celle des membres supérieurs le diagnostic radiologique s'est basé sur l'échographie avec doppler artériel et veineux des réseaux vasculaires. [86,87]

Etkin et al. [43] rapportait que l'angioscanner des membres inférieurs avait été réalisé chez 25 patients (51%), le doppler artériel dans 39% des cas, et chez 5 malade aucun examen radiologique n'avait été réalisé du fait de l'instabilité cliniques des patients.

F. Traitement Médical :

1. Traitement anti-thrombotique :

1.1. L'aspirine :

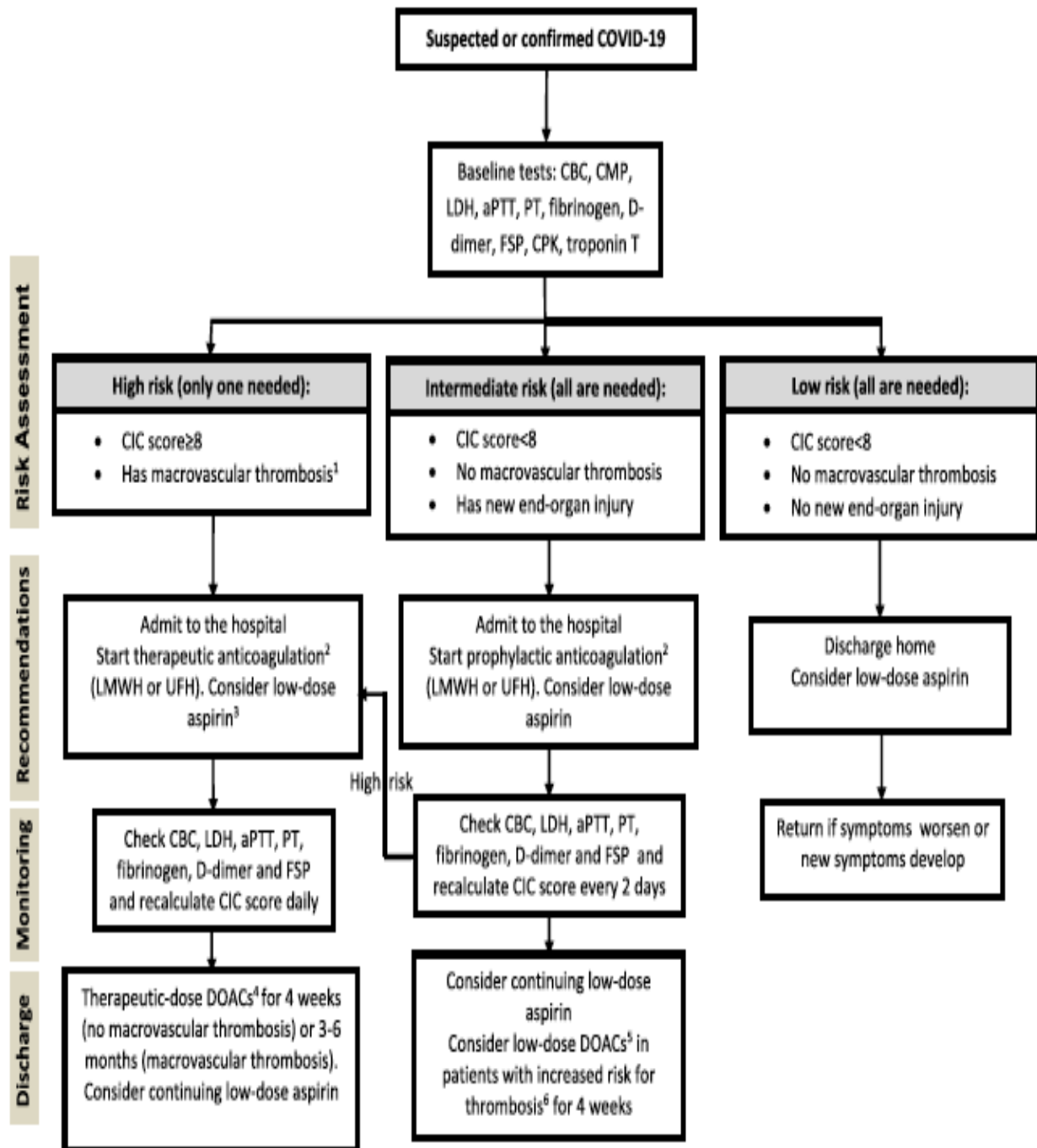
A faible dose l'acide acétylsalicylique à une action anti-agrégante. Au cours de la coagulopathie due au COVID, l'état hyper-inflammatoire engendrant un orage cytokinique et la dysfonction endothéliale est à l'origine d'une forte activation plaquettaire. Néanmoins l'utilisation des antiagrégants (Clopidogrel et l'aspirine) reste raisonnable mais n'a pas prouvé un meilleur pronostic. [63]

Au cours de notre étude, 5 patients étaient sous aspirine et 1 seul sous Clopidogrel. Tandis qu'au cours de l'étude Etkin et al [43], et l'étude de Rafael et al. [46], respectivement 27% et 77,7% des malades ont été mis sous aspirine.

Une méta-analyse, s'étant intéressé à l'anticoagulation préventive chez les malades atteint du COVID [59], indiquait la mise en route d'une thérapeutique anti-agrégante à visée prophylactique à base d'aspirine à faible dose, en monothérapie chez les patients qui présentent un faible risque thromboembolique, ou en association avec une thérapie anticoagulante (héparinothérapie) chez les malades à risque moyen à élevé ou ayant déjà présenter un évènement thromboembolique.

Néanmoins l'ensemble des propositions thérapeutiques sont issues de consensus d'experts non fondés sur des preuves et demeurent sans nettes résultats.

[94]



Abbreviations: CBC: complete blood count, CMP: comprehensive metabolic panel, LDH: lactic dehydrogenase, aPTT: activated partial thromboplastin time, PT: prothrombin time, FSP: fibrin split products, CPK: creatine phosphokinase, CIC: COVID-19-induced coagulopathy score, LMWH: low molecular weight heparin, UFH: unfractionated heparin, DOACs: direct oral anticoagulants

¹consider testing for antiphospholipid antibodies; ² enoxaparin is preferred. See table 3, ³example of low-dose aspirin is 81mg daily, ⁴ examples of therapeutic-dose DOACs: apixaban 5mg twice a day, rivaroxaban 20mg once a day, ⁵examples of low-dose DOACs: apixaban 2.5mg twice a day, rivaroxaban 10mg once a day, ⁶examples of situations with increased risk for thrombosis: history of thrombosis, active cancer, known thrombophilia, immobility, recent major operation.

Disclaimer: This algorithm should be used with caution as it was not validated

Figure 12 : Algorithme proposé pour anticoagulation des malades COVID. [59]

1.2. Les héparines :

L'héparine ayant des propriétés anticoagulantes et anti-inflammatoires, peut s'avérer pertinente dans le contexte thrombo-embolique. En effet, une revue a conclu que l'héparine peut diminuer le niveau des biomarqueurs inflammatoires et améliorer l'état de santé des patients COVID. [64,65,96] Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRAS) résultant de l'activation du système de coagulation est également l'une des complications les plus courantes chez les patients [23,63]. Un traitement à l'héparine peut donc être utile pour atténuer cette coagulopathie pulmonaire. Une méta-analyse a noté que le traitement d'appoint par HBPM peut réduire le risque de mortalité à J7 de 48% et le risque de mortalité, à J28 de 37% en plus d'améliorer considérablement le rapport PaO₂ / FiO₂ (l'amélioration est particulièrement importante dans le sous-groupe recevant une HBPM à forte dose \geq 5000 unités / jour) [38,63]. L'héparine peut donc s'avérer bénéfique chez les patients atteints de COVID 19.

Au cours de notre étude, l'ischémie a été développée sous héparinothérapie préventive chez 16 malades (76,7%). Au cours de l'étude péruvienne [42] et américaine de Rafael T [46], ainsi que celle de Etkin et al [43] respectivement 23,3% et 42,5% et 14% des patients recevaient de l'héparine prophylactique quand ils avaient installé l'ischémie.

Une résistance à l'héparine : La présence d'un état inflammatoire et l'hypercoagulabilité majeure entraînent une liaison non spécifique des chaînes d'héparines aux protéines inflammatoires et un déficit acquis en antithrombine, réduisant la biodisponibilité de l'héparine et compromettant ainsi son efficacité anticoagulante [62]. Il est intéressant de noter que dans l'étude de Ranucci et al [23] l'augmentation des doses d'héparine chez les patients ayant un profil pro-coagulant

s'est accompagnée d'une diminution significative des DD et du fibrinogène [63]. Certains auteurs ont même préconisé l'utilisation d'une dose thérapeutique empirique d'anti-coagulation pour les patients COVID-19 graves hospitalisés et ayant une coagulopathie ($DD \geq 3000$ ng/mL). Cependant, les preuves scientifiques en faveur de cette approche thérapeutique sont actuellement limitées, basées sur des analyses de sous-groupes de séries rétrospectives et/ou mono-centriques. Cette hypothèse est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre de plusieurs études. [61]

1.3. Les Anticoagulants directs :

Les anticoagulants oraux directs (AODs) ont obtenu des résultats mitigés dans la prophylaxie de la MTEV en milieu médical ou en post-hospitalier. Par ailleurs, beaucoup de patients COVID-19 recevront probablement des thérapies (agents antiviraux ou autres traitements expérimentaux) qui peuvent interférer de manière significative avec les AODs [60]. De ce fait, ils devraient être envisagés avec prudence chez les patients COVID-19. [61]

Dans notre série de cas tous les malades ayant survécu à l'ischémie ont été mis sous anticoagulants oraux. Tandis qu'au cours des études de Sanchez et al. [42] et Etkin et al.[43] uniquement 45% et 37% des malades sont sorti sous AODs.

2. Traitement anti-COVID :

2.1. La place de l'antibiothérapie [70] :

Une coïnfection ou une infection croisée d'agents pathogènes bactériens comme le staphylococcus aureus peut être rencontrée chez les patients atteints de pneumonie, en particulier ceux dans un état grave lors d'un traitement médical à l'hôpital. Il est nécessaire de tester la cinétique de la procalcitonine (PCT) et de la protéine de réaction C (CRP) chez les patients COVID-19 pour le diagnostic et

l'intervention en temps opportun d'une infection bactérienne.

La Société Américaine des Maladies infectieuses (IDSA) en 2018 recommande l'administration d'antibiotique en plus du traitement antiviral chez les patients atteints de pneumonie virale grave (pneumonie étendue, insuffisance respiratoire, hypotension et fièvre), et ceux dont l'état s'est détérioré après une amélioration initiale ou ne s'est pas amélioré après 3 à 5 jours de traitement antiviral. Ainsi, un traitement antibiotique est recommandé dans le traitement des patients COVID 19. [70]

2.2. L'Azithromycine :

C'est un antibiotique connu pour ses effets immunomodulateurs, semblant être liés à l'induction d'IFN (interféron). Il est parfois utilisé pour ces propriétés en traitement au long cours dans certaines affections respiratoires. Cet antibiotique semble avoir des effets antiviraux in vitro, qui n'ont encore jamais été prouvés in vivo. Plusieurs travaux ont évalué l'option thérapeutique chloroquine- azithromycine dans la prise en charge du Covid-19 par une négativation rapide de la RT-PCR. [71]

2.3. Autres antibiotiques :

L'amoxicilline protégée, les céphalosporines de 3^e générations, les quinolones ou la levofloxacin sont indiqués en cas de surinfection bactérienne, avec preuves biologiques et bactériologiques, souvent dans des tableaux sévères de pneumopathie COVID. L'antibioprophylaxie n'est pas indiquée à visée prophylactique dans aucun des tableaux de la maladie. [70]

2.4. Les antiviraux : [97,98,99,100]

Les antiviraux pourraient être intéressants pour stopper une des étapes du cycle viral, notamment au cours de la phase précoce de la maladie. [103]

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement antiviral dont l'efficacité a été confirmée contre SARS-COV-2. Les travaux issus des précédentes épidémies du SRAS, du MERS et d'autres virus grippaux fournissent un repère inestimable pour les options thérapeutiques chez les patients atteints de COVID-19. Bien que ces médicaments antiviraux soient prometteurs dans le traitement de la COVID-19, une surveillance de leur tolérance et de leur résistance est nécessaire. En effet, ces médicaments peuvent être à l'origine d'effets indésirables potentiellement graves pour le malade, et une mutation potentielle du coronavirus peut conduire à la résistance aux médicaments.

En effet ils agissent comme suit :

- L'entrée du virus dans la cellule : des données in vitro suggèrent que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, en s'opposant à la glycosylation d'ACE2, pourraient empêcher la pénétration des SARS-Cov.[97]
- Le clivage et l'assemblage des protéines virales : il s'agit de la piste des inhibiteurs des protéases utilisés dans le cadre de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (le Lopinavir et Rotinavir).[98]
- La réplication virale : en bloquant l'ARN-polymérase qui permet au virus de reproduire son matériel génétique, cette recherche concerne le remdésivir.[99]
- La réaction immunitaire liée à la production massive de cytokines : l'hydroxychloroquine à nouveau, les corticoïdes, les interférons (IFN) et le tocilizumab pourraient théoriquement être utiles.[100]

2.5. Les corticoïdes [69] :

Les corticoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires qui pourraient être utiles lors de l'inflammation systémique dérégulée. Cependant, des craintes existent quant à une aggravation de l'infection et à une clairance virale retardée, en lien avec leurs effets immunosuppresseurs. Ils sont à ce titre contre-indiqués pour le traitement des symptômes de la Covid-19 [69,70]. Cependant, les résultats d'une cohorte rétrospective chez 201 patients atteints du COVID-19 ont confirmé que l'utilisation de la méthylprednisolone (1 à 2 mg / kg IV par jour pendant 5 à 7 jours) pouvait être bénéfique chez les patients qui développent des SDRA et réduire le risque de décès. [66,67]

L'OMS recommande fortement d'administrer des corticostéroïdes (à savoir la dexaméthasone, l'hydrocortisone ou la prednisone) par voie orale ou intraveineuse pour le traitement des patients atteints d'une forme grave ou critique de la COVID-19. L'OMS déconseille l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement des formes non sévères de la COVID-19, sauf si le patient prend déjà ce médicament pour une autre affection. [68]

G. Techniques de revascularisation :

1. La thrombo-embolctomie à la sonde de Fogarty :

Il s'agit d'une technique de revascularisation, dont le principe est d'extraire le thrombus en amont ou en aval, grâce à une sonde de Fogarty par voie d'abord fémorale, poplitée ou brachiale avec vérification d'un bon reflux au décours de celle-ci.

Parmi les malades inclus dans notre étude, 14 patients (63,6%) ont bénéficié de thrombo-embolctomies. La voie d'abord intéressait principalement l'artère poplitée sous articulaire dans 78,5% des cas.

Au cours des études de Sanchez et al [42] et Bellosta et al. [44], la TE constituait la technique de revascularisation de choix entreprises respectivement dans 76,6% et 73,3% des cas.

Dans leur méta analyse ayant inclus 34 études et 199 patients, Galyfos et al. [47], avait rapporté un taux de TE nettement plus élevé que les autres techniques chirurgicales arrivant à 40,7%.

Plusieurs séries avaient rapporté que le matériel thrombotique extrait au cours des ischémies dues au COVID 19 s'avérait être plus long, plus visqueux et plus adhérent que ceux des autres étiologies classiques. [47]

2. Place de thrombolyse in-situ :

La thrombolyse artérielle in situ, peut-être d'un grand secours pour les chirurgiens vasculaires, dans la mesure où il n'y a pas de menace immédiate de conservation du membre. Elle permet d'atténuer les symptômes aigus, éventuellement de dissoudre le thrombus, d'améliorer ou de restaurer la perfusion distale et surtout de permettre la visualisation du lit artériel d'aval, soit immédiatement soit après une période d'infusion, permettant ainsi une fenêtre

thérapeutique. [88]

Au cours de notre étude, aucun malade n'a bénéficié de cette technique en raison de la non disponibilité du plateau adaptée. Bellosta et al [44], Etkin et al. [43], et Galyfos et al. [47] ont rapporté respectivement 23,3%, 7% et 5% de thrombolyse in-situ comme traitement de revascularisation entrepris seul ou associé à un traitement endovasculaire.

Le taux de réussite de cette technique était majoritairement élevé. Il était respectivement de 89%, 75%, 69% dans les cohortes précitées.

3. Les pontages [72-73] :

Durant notre étude, un seul malade a bénéficié d'un PFP en VSI inversée en deuxième intention après échec de la thrombo-embolctomie de l'axe fémoro-poplité. Il semble que la littérature suit la même tendance de rareté du recours à cette technique. Bellosta [44] a rapporté deux cas de pontages, et aucun dans la série de Sanchez [42].

Parmi les 199 patients inclus dans la série de Galyfos [47], 3 cas de PFP ont été rapportés.

4. Procédures hybrides :

Une technique hybride ou combinée a comme principe d'associer une procédure endovasculaire et une procédure chirurgicale à ciel ouvert. Ces techniques sont de plus en plus utilisées par le chirurgien vasculaire. [75,76]

De très nombreuses associations sont possibles, les trois plus fréquemment employées dans le cadre de lésions sténo-occlusives iliaques et/ou fémorales sont :

- Endartériectomie du trépied fémoral / Angioplastie iliaque.
- Pontage aorto ou ilio-fémoral / Angioplastie fémorale superficielle.
- Pontage fémoro-fémoral croisé / Angioplastie Iliaque ou angioplastie

fémorale superficielle.

Ces procédures offrent ainsi une morbidité et une mortalité péri-opératoire faible, de bons taux de sauvetages de membres et de perméabilité immédiats et à moyen termes, offrant ainsi une alternative intéressante aux interventions chirurgicales importantes à ciel ouvert, néanmoins les résultats au long terme restent inconnus. [74]

Au cours de notre étude aucun malade n'a bénéficié d'une technique hybride de revascularisation. Tandis qu'au cours de l'étude de Bellosta [44], 3 cas ont bénéficié de ces techniques (TE associée à des angioplasties aorto-iliaques chez deux malades et une angioplastie de l'artère poplitée sous articulaire). Galyfos [47] ont rapporté 7 cas de procédures hybrides (associée à des endartériectomies ou des pontages). Tandis que l'étude comparative de Rafael et al. [46] 12% des malades ont en bénéficié.

Le tableau 8 résume l'ensemble des techniques chirurgicales ayant été utilisées dans le traitement de revascularisation et celles rapportées par la littérature.

Tableau 10 : Tableaux incluant les différentes techniques chirurgicales entrepris pour le traitement des ischémies associées à la pneumopathie COVID.

SERIES	Techniques chirurgicales	Thrombo-Embolectomie	Pontage	Thrombolysse in-situ	Techniques hybrides	Endartériectomie
Galyfos et al. [47]		40 (40,7%)	3	7	7	2 (1%)
Sanchez et al. [42]		23 (76,6%)	3(10%)	3(10%)	2 (6,6%)	0
Etkin et al. [43]		4 (11,4%)	0	3(8,5%)	0	9 (25,7%)
Bellosta et al. [44]		15 (68,1%)	2(11,8%)	4(23,5%)	3 (15%)	1 (5%)
Rafael et al. [46]		13 (32,5%)	0	0	12 (30%)	10 (25%)
Notre série(14 revascularisations)		14/22 (73,6%)	1/22 (4,5%)	0	0	0

H. Résultats :

Nous avons clairement constaté, en prenant appui sur les résultats de notre étude et ceux de la littérature, que le taux d'amputations au cours de l'ischémie aigüe des membres a nettement augmenté durant la pandémie COVID. Ceci est directement lié à l'état d'inflammation systémique majeur et aux désordres de la coagulation induits par cette infection à l'origine d'un grand défi thérapeutique.

1. Taux d'amputations :

Au cours de notre étude, 6 malades avaient bénéficié d'une amputation majeure du membre inférieur dont 5 étaient primaires et 1 secondaire au décours d'un échec de revascularisation. L'analyse des différentes études publiées montre un taux d'amputation avoisinant les 10% toutes causes confondues. [47]

Galyfos et al. dans leur méta-analyse [46], n'avaient pas prouvé qu'il existait un rapport significatif entre le taux d'amputation et la valeur moyenne biologique de l'état inflammatoire.

Le taux d'amputation primaire ou secondaire des ischémies des membres associés à la pneumopathie COVID reste plus élevé. [45]

Le taux d'amputation primaire était plus élevé dans notre cohorte comme dans les autres études comparables, et ce du fait du pourcentage élevé d'admission en réanimation et de la sévérité de l'atteinte pulmonaire COVID chez nos patients.

Le taux d'amputations secondaires reste très élevé par rapport à la moyenne de 3 à 5% avant le COVID, ce qui est principalement dû à l'état d'hypercoagulabilité associé à ce dernier. [42]

Selon l'étude de Klok et al. [17], le taux de complications chez les malades COVID était corrélé à la sévérité de l'infection COVID, à l'admission en unité de soins intensifs et le recours à la ventilation mécanique.

Le tableau suivant étaye les différents taux d'amputations au cours de notre

étude comparée à la littérature au cours de la pneumopathie COVID.

Tableau 11: Taux d'amputations des membres au cours du COVID : notre série comparée à celles de la littérature.

Amputations SERIES	Amputation Primaire	Amputation secondaire	Taux global d'amputations
Galyfos et al. [47]	17,6%	5,6%	23,2%
Sanchez et al. [42]	5 (16,6%)	4 (13,3%)	9 (30%)
Etkin et al. [43]	5 (14,2%)	2 (3,8%)	7 (18%)
Bellosta et al. [44]	1 (5%)	0	1 (5%)
Rafael T et al. [46]	2 (10%)	2 (10%)	4 (20%)
Notre série	5 (22,7%)	1 (4,5%)	6 (27,2%)

2. Mortalité :

Le taux de mortalité durant notre étude était de 31,8%(7 malades). Tandis qu'au cours des études de Rafael T [46], Bellosta et al [44], Etkin et al [43], Sanchez et al. [42], il y a eu respectivement 10%, 40%, 50%, 23,3% de décès. Il était donc similaire aux autres études qui variait en moyenne entre 23 et 40%. [42]

Durant l'étude Sanchez et al. [42] la cause directe du décès était le syndrome de détresse respiratoire et ce chez tous les patients décédés.

Au cours de l'étude Bellosta et al. [44], les causes étaient l'infarctus aigue du myocarde, la défaillance multi viscérale, l'insuffisance rénale et le syndrome de détresse respiratoire aigüe.

Au cours de notre série le taux de mortalité était plus important chez les malades ayant bénéficié de revascularisation par thromboembolctomie de 57,1% (5 patients), dans 2 cas après amputation, et chez un seul malade qui n'avait pas été admis au bloc pour instabilité. Parmi les malades thromboembolctomisés et décédés, 3 présentaient un syndrome de détresse respiratoire et deux sont décédés suite au syndrome d'ischémie-reperfusion. Les séries de Bellosta [44] et Sanchez [42] rapportent des résultats similaires aux notre détaillées sur le tableau ci-dessous.

Les causes de décès étaient donc principalement associées à des atteintes à pulmonaires sévères à critiques. La cause directe était le syndrome de détresse respiratoire et ceci principalement chez les patients âgés et de sexe masculin qui présentent des états d'hypercoagulabilité plus graves.

Le tableau suivant met en évidence le pronostic chirurgical et établit le rapport mortalité – prise en charge chirurgicale dans notre série et celles de la littérature.

Tableau 11 : Rapport mortalité- prise en charge chirurgicale : comparaison entre notre série de cas et la littérature

Taux de mortalité parmi : Séries	Amputation primaire ou secondaire	Thrombo embolectomie	Abstention Chirurgicale	Syndrome d'ischémie reperfusion	Détresse respiratoire aigue	Mortalité globale
Bellosta et al [44]	1 (5%)	5 (25%)	2 (10%)	2(25%)	6 (75%)	8 (40%)
Sanchez et Al [42]	2(6,6%)	3(10%)	1(3,3%)	1(14,2%)	6(85%)	7(23,3%)
Notre série	2 (28,5%)	4 (57,14%)	1 (14,2%)	2(28,5%)	5(71,4%)	7 (31,8%)

I. Coagulopathie et leçons apprises :

Face à un risque de thromboembolie veineuse et artérielle maintenant prouvé, l'application d'une thérapie anticoagulante est obligatoire chez les patients COVID-19 hospitalisés. Une étude rétrospective a montré que les patients hospitalisés atteints de COVID-19 et qui ont reçu un traitement anticoagulant ont des niveaux de D-dimères bas par rapport aux patients qui n'ont reçu aucun traitement [77]. Aussi, Tang et al ont montré une mortalité plus faible chez les patients ayant reçu de l'héparine plus que 7 jours que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant [52,78,79]. Pour des taux de D-dimères $\geq 3,0 \mu\text{g/mL}$ (6 fois au-dessus de la normale), une réduction de mortalité d'environ 20 % était observée dans le groupe *sous* héparine (32,8 % vs 52,4 %). [58-78-57]

Cela suggère que des traitements anti thrombotiques précoces et prolongés comme les anticoagulants ou les antithrombines peuvent être utiles dans les cas sévères de COVID-19. [96]

Des déclarations récentes de l'ISTH (La société internationale de thrombose et d'hémostase) et de la société Américaine d'hématologie suggèrent que tous les patients hospitalisés atteints du COVID-19 devraient recevoir une anticoagulation d'intensité thérapeutique complète. L'administration d'une anticoagulation prophylactique pourrait limiter l'impact de l'hypercoagulabilité [80-81].

Chez les patients atteints de COVID-19 grave, admis en USI ou sous ventilation assistée, le risque thrombotique est majeur et la prévention pharmacologique est primordiale. Il n'existe actuellement pas d'attitude consensuelle quant à la dose optimale d'anticoagulation chez ces patients. Dans le contexte de l'hypercoagulabilité majeure observée, il est clair qu'une thromboprophylaxie aux doses standards peut être considérée comme insuffisante compte tenu du sur-risque thrombotique

observé. Par conséquent, la plupart des groupes d'experts proposent une thromboprophylaxie à des « doses majorées ou renforcées » ajustées à l'IMC. [95]

Le diagnostic précoce de la coagulopathie identifiée par une augmentation brutale du taux de DD (et du fibrinogène), pourrait contribuer également à adapter la prise en charge de ces patients [82].

Durée traitement anticoagulant

Il n'existe pas de données spécifiques concernant la durée d'anticoagulation (quelle que soit la dose) des patients COVID-19. L'évaluation du risque thrombotique et hémorragique doit être individualisée. Pour les patients à risque thromboembolique élevé à très élevé (critères du GIHP, mobilité réduite, cancer et selon certains auteurs D-dimères > 2 fois la normale) et à faible risque hémorragique, une durée de 45 jours peut être proposée [83].

La figure ci-dessous propose un schéma d'une thérapeutique anticoagulante à visée préventive et curative au cours de la pandémie COVID adaptée aux facteurs de risques thromboemboliques. [84-85]

	Aucune oxygénothérapie	Oxygénothérapie à bas débit	Oxygénothérapie à haut débit Ventilation mécanique
IMC < 30 kg/m²	HBPM dose préventive standard ou Fondaparinux		HBPM dose renforcée Enoxaparine 4000 UI/12h SC Si poids > 120 kg Enoxaparine 6000 UI/12h SC
IMC > 30 kg/m² sans autre facteur de risque	HBPM dose renforcée Enoxaparine 4000 UI/12h SC Si poids > 120 kg Enoxaparine 6000 UI/12h SC HNF 200 UI/lg/24h IVSE si DFG < 30 mL/min		HNF 200 UI/lg/24h IVSE si DFG < 30 mL/min
IMC > 30 kg/m² avec d'autres facteurs de risque			HBPM à dose curative
Syndrome inflammatoire marqué (fibrinogène > 8 g/L) Hypercoagulabilité (D-Dimers > 3 µg/mL) ECMO Thromboses itératives de cathéters ou de filtre d'épuration extra-rénale	HBPM à dose curative Enoxaparine 100 UI/kg/12h SC HNF 500 UI/kg/24h si DFG < 30 mL/min		
Traitement anticoagulant au long cours			

Figure 5 : Prévention et traitement des complications thromboemboliques durant le COVID. [84]

VI. Conclusion et perspectives :

Alors que le COVID-19 était considérée comme une maladie infectieuse pulmonaire, les données se sont accumulées pour confirmer le caractère systémique et hypercoagulable de cette maladie.

La coagulopathie liée à l'infection à SARS-CoV-2 a des spécificités liées à l'atteinte endothéliale et l'excès d'inflammation. La fréquence des événements thrombotiques dans les formes graves de la COVID-19 impose une surveillance biologique régulière des paramètres d'hémostase et d'inflammation afin d'identifier les patients les plus à risque.

De plus l'incidence des événements thrombotiques est élevée chez les patients hospitalisés, estimée à 15-30 % et encore plus élevée chez les malades en USI.[60]

Le contexte de survenue d'ischémie aigue des membres dans la COVID-19 prend également en compte des facteurs intrinsèques des patients. Selon le Haut Conseil de la Santé publique en France, les patients à risque de formes sévères de COVID-19 et de survenue d'ischémie aigue sont en particuliers : les personnes âgées de 65 ans et plus, les patients aux antécédents cardiovasculaires (hypertension artérielle compliquée, antécédents d'AVC ou de coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque), les diabétiques insulino-dépendants non équilibrés ou présentant des complications, et les personnes présentant une obésité. [95]

De ce fait, une évaluation minutieuse et dynamique du risque thrombotique doit être effectuée chez tous les patients atteints de COVID-19, qu'ils soient hospitalisés ou non. Cette évaluation comprend les facteurs de risque thrombotiques classiques, mais également des paramètres biologiques notamment les DD.

Une anticoagulation préventive est toujours indiquée chez les patients hospitalisés. Son intensité dépend du niveau de risque et de la gravité de la maladie. Les stratégies optimales d'anticoagulation, notamment concernant les doses et la durée de la thromboprophylaxie restent débattues. [84]

Au décours de notre étude et des différentes cohortes analysées, l'ischémie aigüe des membres s'accompagne de conséquences dévastatrices d'amputations majeures, de dysfonctions multi viscérales et de décès.

Il serait donc convenable de considérer l'infection COVID chez tout malade se présentant dans un tableau d'ischémie aigüe des membres.

L'ischémie aigüe des membres au cours de la pandémie COVID s'est accompagnée d'un taux élevé d'échec de revascularisations, d'amputations et de reprises chirurgicales. Ceci est dû à un état d'inflammation majeure et d'hypercoagulabilité induit par le virus. Nos observations ainsi que celles des études menées indiquent donc de renforcer les protocoles concernant la thérapie anticoagulante afin d'améliorer la survie des malades.

Malgré l'élan incroyable de la recherche, de nombreuses questions demeurent non résolues comme l'algorithme diagnostique d'un ETE au cours du COVID-19 ou la meilleure stratégie d'anticoagulation chez les patients hospitalisés. [84]

Suite au ralentissement récent des capacités d'inclusion dans les essais et afin de répondre rapidement aux questions de recherches dont celle de la thromboprophylaxie hospitalière par exemple, des programmes collaboratifs internationaux sont en cours pour mettre en commun les données des essais thérapeutiques sous l'égide du réseau de recherche en thrombose de l'OMS principalement de l'étude SOLIDARITY dont les résultats sont toujours en cours. [84,101,102]

Perspectives :

Des études sont nécessaires pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques afin de limiter l'hypercoagulabilité, réduire le risque thrombotique et les effets indésirables chez les patients atteints par la COVID-19 présentant un risque élevé d'événements thrombotiques artériels et veineux et d'en améliorer les résultats. Des études doivent être menées pour déterminer exactement pourquoi le sexe masculin est bel et bien un facteur de risque pour une forme grave de la maladie. [95]

VII. Résumé

Résumé

Introduction et objectifs :

Les événements thromboemboliques ont été largement décrits comme étant une des complications les plus graves de l'infection SARS-Cov-2 (Covid-19). La présence d'une coagulopathie dans le cadre du syndrome d'inflammation réactionnelle systémique est une caractéristique commune du COVID 19 sévère. Cette condition est caractérisée par des évènements plus thrombotiques qu'hémorragiques. Cette atteinte, essentiellement veineuse, touche plus rarement le réseau artériel. A la lumière de cette série de cas nous rapportons des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutique des complications ischémiques artérielle des membres dues au Covid-19.

Méthodes :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective portant sur 22 cas d'ischémies aigües des membres chez les patients atteints de la pneumopathie Covid, ayant été pris en charge au sein du CHU Hassan II de Fès sur la période étendue du 1er Mars 2020 à Aout 2021. Les données démographiques, les caractéristiques cliniques, les résultats biologiques et radiologiques, la sévérité de l'ischémie, les techniques de revascularisation ainsi que l'évolution des patients ont été recueillies sur un tableau Excel à l'aide d'une fiche d'exploitation. L'étude statistique a été traitée par le logiciel SPSS 17.0.

Résultats :

Nous avons colligé 22 patients ayant été traités pour une ischémie aigüe des membres. Notre étude a relevé une nette prédominance de l'atteinte au membre inférieur (95%). L'âge moyen au cours de notre série était de 66,75 ans (extrêmes 45-

88 ans), avec une prédominance masculine manifeste (80%). La pneumopathie Covid-19 était sévère chez 8 patients, modérée dans 10 cas, tandis que 4 patients avaient une atteinte légère. Le diagnostic de l'infection SARS-COV-2 était confirmé par la réaction de polymérisation en chaîne par transcriptase inverse (RT-PCR) chez tous les patients. Parmi ces patients 55% avaient nécessité une admission en unités de soins intensifs. Le délai moyen Pneumopathie et syndrome ischémique du membre était de 6,04 jours. L'ischémie était irréversible chez 7 patients, tandis qu'elle était de modérée à sévère dans 15 cas. Les résultats de l'angioscanner Aorte- Membres inférieurs avaient objectivé des lésions emboliques multiples dans 45% des cas. Nous avons réalisé 19 procédures de revascularisation du membre chez 14 malades. Il s'agissait essentiellement d'une thrombo-embolctomie du trépied fémoral (9 cas) de l'artère poplitée sous articulaires (7 cas) et de l'artère brachiale dans deux cas. En revanche un pontage fémoro-poplitée en veine a été réalisé dans un seul cas de thrombose postopératoire. L'indication d'une amputation primaire a été posé chez 5 patients. Par ailleurs, Nous avons opté pour une abstention thérapeutique chez deux patients en état d'instabilité cardio-respiratoire, et un traitement médical seul chez un patient.

Les suites post-opératoires étaient simples dans 76,9% des cas. Une réintervention s'avérait nécessaire chez 3 patients incluant un pontage fémoro-poplitée, une thrombo-embolctomie ainsi qu'une amputation majeure. Sur les 22 patients de notre étude, sept (31,8%) sont décédés à l'hôpital, dont quatre dans les suites d'une thromboembolctomie chirurgicale, deux après amputation primaire, et le dernier n'avait pas été admis au bloc. Le séjour hospitalier moyen était de l'ordre 9,9 jours.

Conclusion :

Il est maintenant prouvé que l'infection par le virus SARS-CoV-2 induit un état d'hypercoagulabilité, qui est corrélé à la sévérité de l'infection. L'ischémie aigue des membres est une des manifestations de ce trouble de la coagulation. Elle vient alourdir le pronostic en étant à l'origine d'amputations majeures et d'une morbidité cardiovasculaire élevée. De ce fait un diagnostic précoce, une anticoagulation efficace ainsi qu'une sélection des patients pour la revascularisation sont, à notre sens, les critères pour améliorer le pronostic fonctionnel et vital.

Mots-clés : SARS-CoV-2 (COVID 19) – Coagulopathie – Ischémie aigue des membres.

Abstract

Introduction and objective:

Thromboembolic events have been widely described as one of serious complications in the SARS-Cov-2 infection (Covid-19). In fact, a hypercoagulable state, especially in critically ill Covid-19 patients, has been clearly documented. The presence of coagulopathy as part of the systemic reactive inflammation syndrome is a common feature of severe COVID 19. This condition is characterized by thrombotic rather than haemorrhagic events. This condition is mainly venous and more rarely affects the arterial system. In the light of this case series, we describe characteristics and clinical outcomes of Covid-19 patients who had been treated for acute limb ischemia (ALI).

Methods:

Our case series is an observational retrospective study. We reviewed 22 Covid-19 patients diagnosed with an acute limb ischemia from 1st March 2020 to August 2021 at the Hassan II University Hospital in Fez. The medical records were reviewed to include basic demographic information, clinical characteristic of SARS-Cov-2 infection, laboratory and imaging findings, limb ischemia degree, revascularization techniques and outcomes. The findings were collected on an Excel spreadsheet using an evaluation form. The statistical study was processed by SPSS 17.0 software.

Results:

We collected 22 patients who were treated for acute limb ischemia. Our study showed a clear predominance of lower limb involvement (95%). The mean age in our series was 66.75 years (range 45–88 years), with a clear male predominance (80%). Covid-19 pneumonitis was severe in 8 patients, moderate in 10 cases, while 4 patients had mild involvement. The diagnosis of SARS-COV-2 infection was

confirmed by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) in all patients. Of these patients, 55% required admission to an intensive care unit. The mean time to pneumonia and ischemic limb syndrome was 6.04 days. Ischemia was irreversible in 7 patients, while it was moderate to severe in 15 cases. Results of CT angiography of the lower and upper extremities showed multiple embolic lesions in 45% of cases. We performed 19 limb revascularization procedures in 14 patients. These were mainly thrombo-embolism of the femoral tripod (9 cases), the sub articular popliteal artery (7 cases) and the brachial artery (2 cases). On the other hand, a femoropopliteal bypass in vein was performed in only one case of postoperative thrombosis. The indication for primary amputation was given in 5 patients. In addition, we opted for therapeutic abstention in two patients with cardiorespiratory instability, and medical treatment alone in one patient.

Post-operative follow-up was simple in 76.9% of cases. A reoperation was necessary in 3 patients, including a femoro-popliteal bypass, a thrombo-embolism and a major amputation. Of the 22 patients in our study, seven (31.8%) died in hospital. Of the 22 patients in our study, seven (31.8%) died in the hospital, four of them following surgical thromboembolism, two after primary amputation, and the last one had not been admitted to the block. The average hospital stay was 9.9 days.

Conclusion:

SARS-CoV-2 infection has been reported to induce a hypercoagulable state, which is associated with disease severity and poor outcomes. Acute limb ischemia is one of this disorder manifestations which is marked by high-rate limb loss and death. Early diagnosis, high-dose unfractionated heparin (UFH), and patient selection for surgery is essential to avoid worsening of the vital prognosis.

Key-words: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - hypercoagulable state -
Acute limb ischemia.

ملخص

المقدمة والأهداف:

تم وصف نقص تروية الأطراف الحاد على نطاق واسع بأنها واحدة من أخطر مضاعفات عدوى SARS-Cov-2 (Covid-19). يعد وجود اعتلال تخثر الدم كجزء من متلازمة الالتهاب التفاعلي الجهازى سمة شائعة لمرض كوفيد 19 الحاد. تتميز هذه الحالة بأنها أكثر تخثرًا من الأحداث النزفية. هذا الهجوم ، الوريدي بشكل أساسي ، نادرًا ما يؤثر على شبكة الشرايين. في ضوء هذه السلسلة من الحالات ، نُبلغ عن الخصائص الوبائية والسريرية والعلاجية لمضاعفات نقص تروية الشرايين في الأطراف بسبب Covid-19.

طرق:

هذه دراسة رصدية بأثر رجعي لـ 22 حالة من حالات الإقفار الحاد في الأطراف لدى مرضى الالتهاب الرئوي Covid ، بعد أن تم علاجهم في مستشفى الحسن الثاني الجامعي في فاس على مدى الفترة الممتدة من 1 مارس 2020. حتى أغسطس 2021. البيانات الديموغرافية ، تم جمع الخصائص السريرية والنتائج البيولوجية والإشعاعية وشدة نقص التروية وتقنيات إعادة تكوين الأوعية وكذلك تطور المرضى في جدول Excel باستخدام ورقة العمليات. تمت معالجة الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS 17.0.

نتائج:

جمعنا 22 مريضًا تم علاجهم من نقص تروية الأطراف الحاد. كشفت دراستنا عن غلبة واضحة لمشاركة الأطراف السفلية (95%). كان متوسط العمر خلال سلسلتنا 66.75 سنة (المدى 45-88 سنة) ، مع غلبة واضحة للذكور (80%). كان الالتهاب الرئوي Covid-19 شديدًا في 8 مرضى ، ومتوسط في 10 حالات ، بينما كان 4 مرضى يعانون من ضعف خفيف. تم تأكيد تشخيص عدوى SARS-COV-2 عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل العكسي (RT-PCR) في جميع المرضى. من بين هؤلاء المرضى ، تطلب 55% قبولهم في وحدة العناية المركزة. كان متوسط الالتهاب الرئوي المتأخر ومتلازمة الأطراف الإقفارية 6.04 أيام. كان نقص التروية غير قابل للشفاء في 7 مرضى ، بينما كان متوسط إلى شديد في 15 حالة. أظهرت نتائج تصوير الأوعية الدموية بالأشعة المقطعية على الشريان الأورطي والأطراف السفلية وجود آفات صمامية متعددة في 45% من الحالات. أجرينا 19 عملية إعادة توعية للأطراف في 14 مريضًا. كان في الأساس استئصال الجلطات الدموية للحامل ثلاثي القوائم الفخذي (9 حالات) ، والشريان المأبضي تحت المفصل (7 حالات) والشريان العضدي في حالتين. من ناحية أخرى ، تم إجراء المجازة الوريدية المأبضية في حالة واحدة من تجلط الدم بعد الجراحة. تم طرح إشارة البتر الأولي في 5 مرضى. بالإضافة إلى ذلك ، اخترنا الامتناع العلاجي لمريضين في حالة عدم استقرار في القلب والجهاز التنفسي ، والعلاج الطبي وحده لمريض واحد.

كانت المتابعة اللاحقة للعملية بسيطة في 76.9% من الحالات. كانت إعادة الجراحة ضرورية في 3 مرضى، بما في ذلك المجازة الفخذية المأبضية واستئصال الجلطات الدموية والبتن الرئيسي. من بين 22 مريضاً في دراستنا، توفي سبعة (31.8%) في المستشفى، أربعة منهم بعد استئصال الجلطات الدموية الجراحي ، واثنان بعد البتن الأولي ، ولم يُدخل الأخير إلى غرفة العمليات. كان متوسط الإقامة في المستشفى حوالي 9.9 يوماً.

استنتاج:

ثبت الآن أن الإصابة بفيروس SARS-CoV-2 تؤدي إلى حالة من فرط التخثر ، والتي ترتبط بشدة العدوى. يعد نقص تروية الأطراف الحاد أحد مظاهر اضطراب النزيف هذا. يؤدي إلى تفاقم الإنذار عن طريق التسبب في عمليات بتر كبيرة وارتفاع معدلات الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. لذلك ، فإن التشخيص المبكر ومضادات التخثر الفعالة واختيار المرضى لإعادة تكوين الأوعية الدموية هي ، في رأينا ، معايير تحسين التشخيص الوظيفي والحيوي.

-Intervalle entre l'infection COVID et l'ischémie en jours : ...

-Prise d'anticoagulants avant l'évènement ischémique :

-Préventif

-Curatif

-Présentation clinique :

-Ischémie aigüe des membres supérieur

-Ischémie aigüe des membres inférieurs

-Constantes vitales lors de la présentation clinique :

-Pression artérielle

-Fréquence cardiaque

-Saturation en oxygène

-Nombre de cas avec multiples localisations emboliques : ...

-Explorations biologiques :

-Hémoglobine

-Plaquettes

-Taux de prothrombine

-Fibrinogène

-Interleukine-6

- Nombre de globules blancs (/ml)

-D-dimères(ng/ml)

-CRP (mg/ml)

-Ferritinémie (ng/ml)

-Topographie : -Membre atteint

MSD

MSG

MID

MIG

-Artère

ASC

AFC

<i>Aorte</i>	<input type="checkbox"/>	<i>AFS</i>	<input type="checkbox"/>
<i>AIC</i>	<input type="checkbox"/>	<i>AFP</i>	<input type="checkbox"/>
<i>AIE</i>	<input type="checkbox"/>	<i>AP</i>	<input type="checkbox"/>
<i>AT</i>	<input type="checkbox"/>		

-Prise en charge chirurgicale (revascularisation) :

- Pas de revascularisation

-Revascularisation : par

→TE de la bifurcation fémorale

→TE poplitée et TA

→ Greffon veineux

→TE brachiale

-Amputation :

-Trans fémorale

-Trans tibiale

-Trans métatarsienne

-Anticoagulation au cours de l'hospitalisation

-HNF

-HBPM

-Traitement de l'infection COVID 19

-Antibiotiques : C3G

Azythromycine

-Hydroxychloroquine

-Méthylprednisolone

-Clopidogrel

-Aspirine

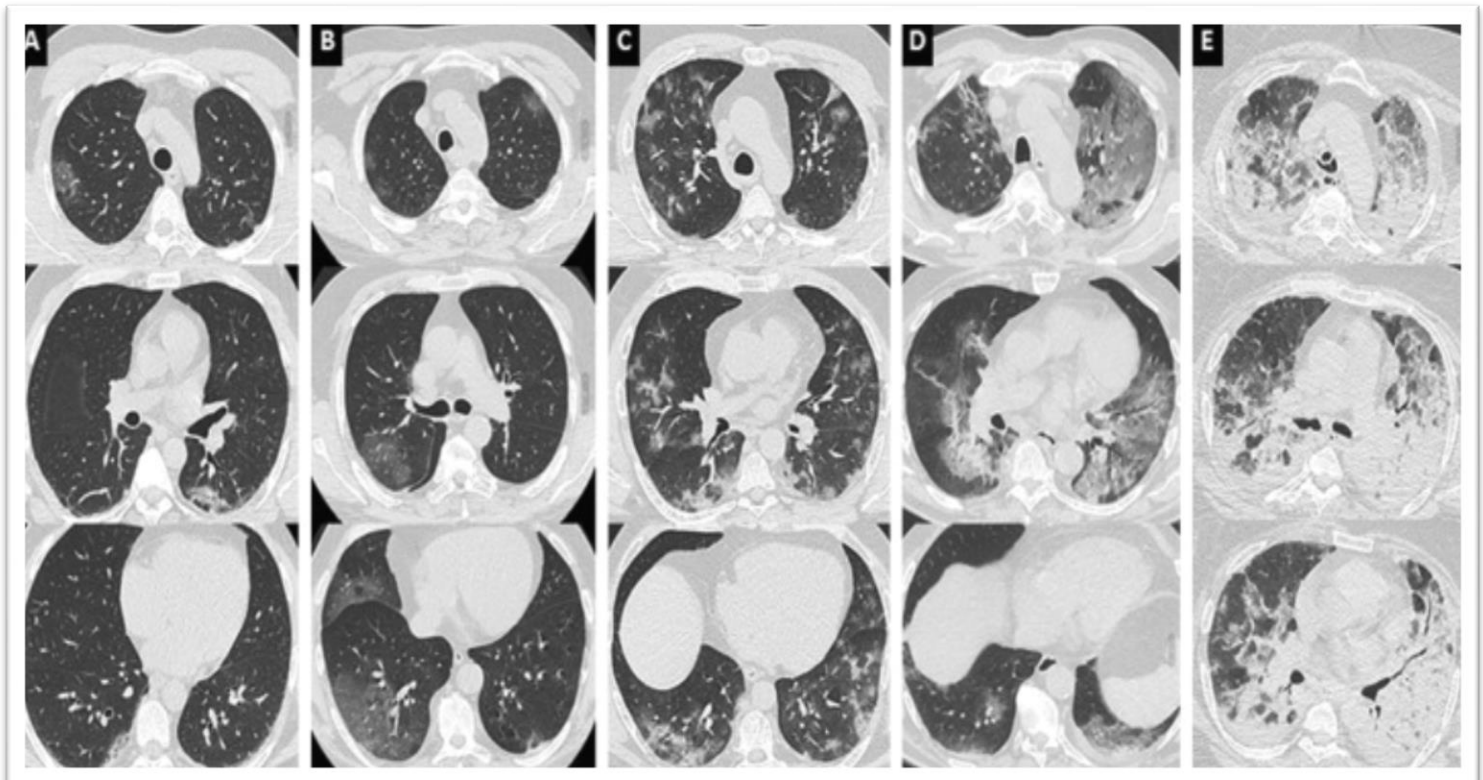
Annexe 2 : Classification de RUTHERFORD des ischémies aigües des membres.[107]

Catégorie	Pronostic	résultats		Doppler	
		Déficit sensitif	Déficit musculaire	Artériel	veineux
I- viable	Membre non immédiatement menacé	Absent	absent	présent	présent
II- menaçante	A- discrètement menaçante	Minimal (orteils)	absent	absent	présent
	B- immédiatement menaçante	Sauvetage si rapidement traité	Modéré avec douleur	partiel	absent
III- irréversible	Perte tissulaire majeure ou déficit nerveux permanent et donc amputation	Complet, anesthésie	complet	absent	absent

Annexe 3 :[104]

La Société d'imagerie thoracique (SIT) recommande de grader l'atteinte parenchymateuse selon une classification visuelle en 5 stades, basée sur le pourcentage de poumon lésé :

- Atteinte absente ou minime (< 10 %)
- Atteinte modérée (10-25 %),
- Atteinte étendue (25-50 %)
- Atteinte sévère (50-75 %)
- Atteinte critique (> 75 %)



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 minime < 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).

Annexe 4 : Protocole national marocain de prise en charge de l'infection par la COVID 19(version Janvier 2022).[105]

PROTOCOLE NATIONAL THERAPEUTIQUE Covid-19 (y compris pour la femme enceinte et allaitante)											
Version Janvier 2022											
EN AMBULATOIRE & EN MEDECINE DE VILLE : PATIENT STABLE NE NECESSITANT PAS D'OXYGENE ET EN DEHORS DE TOUTES COMPLICATIONS											
ECG et bilan biologique non indispensables											
C.f Fiche technique pour les indications et les précautions											
En une dose de charge											
HBPm** (i.e Enoxaparine ou équivalent 100 UI/kg/ en sous cutané)											
Par le médecin traitant ou par suivi téléphonique via la cellule de veille COVID											
EN MILIEU HOSPITALIER : SPO2 < 92 % ; TROUBLES DE LA CONSCIENCE ; DÉCOMPENSATION D'UNE MALADIE CHRONIQUE ; DÉTRESSE VITALE											
0.....1.....2.....3.....4.....5.....6.....7.....8.....9.....10.....> 10											
Lunettes d'O2 Masque à haute concentration O2 à haut débit – VNI – Ventilation mécanique											
Durée de traitement 5 à 10 jours											
Déxaméthasone 6mg/jour ou Méthylprednisolone 20 mg x 2/jour ou Prednisone 40 mg/jour ou Hydrocortisone 150 mg/jour											
Persistance de la fièvre, crachats purulents, PNN et Procalcitonine élevés ou absence d'amélioration clinique											
Amoxicilline - Acide Clavulanique ou Fluroquinolone anti-pneumococcique (Lévofloxacine)											
Systématique en hospitalisation (HBPm** ou HNF si ClCr < 15 ml/min) relais par AOD à la sortie pendant 30 jours sauf contre-indication											
Si D-Dimères > 3000 ng/mL, Fibrinogène > 8 g/L, ECOMO, CRP > 150 mg/L, Cancer actif ou Antécédents de MTEV											
TOCILIZUMAB (perfusion intraveineuse lente / 400 mg (adulte) / 1 seule fois)											
ANAKINRA (100 mg en sous cutané / 1 fois par jour pendant 07 jours)											
TRAITEMENT DE LA PHASE INFLAMMATOIRE											
OXYGÈNE (L/min) si SpO ₂ < 92%											
CORTICOÏDES (Si besoin en O2 et/ou CRP ≥ 70 mg/L + surveillance glycémie)											
ANTIBIOTIQUES (Surinfection bactérienne)											
ANTICOAGULANTS (Dose préventive)											
ANTICOAGULANTS (Dose curative)											
ANTI INTERLEUKINES (Orage cytokinique)											
TRAITEMENT INITIAL											
TRAITEMENT DE base											
HYDROXYCHLOROQUINE 200 mg x 2		AZITHROMYCINE 500 mg		AZITHROMYCINE 250 mg		ZINC 45 mg		MOLNUPIRAVIR 800mg x 2		VITAMINE C 1000 mg x 2	
Si facteur de risque de gravité		VITAMINE D 100.000 UI		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	
TRAITEMENT adjuvant		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	
Si alitement, IMC > 30 kg/m2, Cancer actif ou antécédents de MTEV*		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)		ANTICOAGULANTS (Dose préventive)	
SUIVI MEDICAL											

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

IX. REFERENCES

- [1]. Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause. OMS, Page d'accueil/Maladies/Nouveau coronavirus (2019-nCoV),Lignes directrices pour le nouveau coronavirus (2019-nCov).
- [2]. COVID-19 - Chronologie de l'action de l'OMS. Organisation mondiale de la santé, 17 avril 2020.
- [3]. COVID-19 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques. INSPQ institut national de santé publique du Québec Publié le 4mai 2020;
- [4]. Luis ENJUANES, CORONAVIRIDAE – LES CORONAVIRUS, Departement of Molecular and Cell Biology,CNB, Campus Universidad Autonoma Cantoblanco, Madrid, SPAIN .
- [5]. Tignanelli CJ, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19. Lancet Resp, March 26, 2020.
- [6]. Jamai Amir I., Lebar Z., yahyaoui G., et Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. 2020 juil. 24.
- [7]. A.Vabret. Coronavirus humains (HCoV). Laboratoire de virologie, EA 2128, centre hospitalo-universitaire de Caen, avenue Georges- Clemenceau, 14033 Caen cedex, France. Pathologie Biologie 57. (2009)
- [8]. O’Keeffe J, Eykelbosh A. National Collaborating Centre for Environmental Health (NCCEH). Understanding SARS-CoV-2 transmission in the ongoing COVID-19 pandemic. Vancouver, BC: NCCEH. 2021 Dec.
- [9]. COVID-19 et risques thrombotiques. Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Québec, Qc : INESSS; 2020. 33 p.

- [10]. Liao S., Woulfe T., Hyder S., Merriman E., Simpson D., Chunilal S. Incidence of venous thromboembolism in different ethnic groups: a regional direct comparison study. *J Thromb Haemost.* 2014;12(2):214–219.
- [11]. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid–19. *N Engl J Med.* 2020;383:120–128.
- [12]. 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(11):1061–1069.
- [13]. Nuria Numoz Rivas. Systemic thrombosis in a large cohort of COVID–19 patients despite thromboprophylaxis: A retrospective study. *Thromb Res.* 2021 Mar; 199:132–142.
- [14]. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, 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;18(7):1738–42.
- [15]. Connors JM, Levy JH. COVID–19 and its implications for thrombosis and anti–coagulation. *Blood* 2020;135(23):2033–40.
- [16]. 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(6):1421–4.
- [17]. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meerc NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID–19. *Thromb Res* 2020;

- [18]. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care* 2020;24(1):364-100.
- [19]. Cohen A.T., Spiro T.E., Buller H.R., Haskell L. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013;368(06):513-523.
- [20]. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K., Haas S.K. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2167-2177.
- [21]. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-2371.
- [22]. R. J. Jose et A. Manuel. « COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation », *Lancet Respir. Med*, 2020.
- [23]. J. M. Connors et J. H. Levy, « COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation », *Blood J. Am. Soc. Hematol.*, vol. 135, no 23, p. 2033-2040, 2020.
- [24]. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immuno-suppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-4.
- [25]. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G. Clinical course and risk factors formortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.

- [26]. Marco ranucci. Andrea Ballota. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1747-1751.
- [27]. Ye Q, Wang B, Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. *J Infection*2020,80(6):607-13.
- [28]. Monteil V, Kown H, Prado P, Hagelkruys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020;181(4):905-13.
- [29]. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediatehosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020;92(6):595-601.
- [30]. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*2020;382(17):e38.
- [31]. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathyand antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*2020;382(17):e38.
- [32]. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(11):1033-44.
- [33]. Miryakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295.
- [34]. Monteil V, Kown H, Prado P, Hagelkruys A. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020;181(4):905-13.

- [35]. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020;92(6):595-601.
- [36]. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395:1417-8.
- [37]. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-1098.
- [38]. Nicolson PL. A rationale for blocking thrombo inflammation in COVID-19 with Btk inhibitors. *Platelets.* 2020 Jul 3;31(5):685-690.
- [39]. Ye Q., Wang B., Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. *J Infection.* 2020;80(6):607-613.
- [40]. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thrombo inflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood.* 2019;133(9):906-918.
- [41]. Yan S.F., Mackman N., Kisiel W. Hypoxia/Hypoxemia-Induced activation of the procoagulant pathways and the pathogenesis of ischemia-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(9):2029-2035.
- [42]. Gupta N., Zhao Y.-Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019;181:77-83.
- [43]. Close J.B. Sánchez, J.D. Cuipal Alcalde. Acute limb ischemia in a Peruvian cohort infected by COVID-19. *Ann Vasc Surg*, 72 (2020), pp. 196-2004.
- [44]. Close Y. Etkin et al. Acute arterial thromboembolism in patients with COVID-19 in the New York City. *Area Ann Vasc Surg*, 70 (2021), pp. 290-294 (USA).

- [45]. R. Bellosta, L. Luzzani, G. Natalini. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*, 72 (2020), pp. 1864-1872.
- [46]. A. Bozzani, V. Arici, G. Tavazzi, M.M. Franciscone. Acute arterial and deep venous thromboembolism in COVID-19 patients: risk factors and personalized therapy *Surgery*, 168 (2020), pp. 987-992.
- [47]. Rafael Trunfio. The effects of COVID-19 pandemic on patients with lower extremity peripheral arterial disease: A near miss disaster. *Annals of Vascular Surgery*. Volume 77, November 2021, Pages 71-78.
- [48]. George Galyfos. Acute limb ischemia among patients with COVID-19 infection. *Journal of Vascular Surgery*, Volume 75, Issue 1, January 2022, Pages 326-342.
- [49]. Jerrold H. Levy, Toshiaki Iba. COVID-19: Thrombosis, thrombo inflammation, and anticoagulation considerations. *J Thromb Haemost*. 2020;18 (7):1559-1561.
- [50]. Andrew Walcott Beckwith. A Kaluza Klein. Treatment of a Graviton and Deceleration Parameter $Q(Z)$ as an Alternative to Standard DE and Its Possible Link to Standard DE Equation of State as Given by Li, Li, Wang and Wang, in 2017 *Journal of High Energy Physics, Gravitation and Cosmology* Vol.5 No.1, January 9, 2019.
- [51]. Jackson S.P., Darbousset R., Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-918.
- [52]. 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.

- [53]. Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation..Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec;26.
- [54]. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost. 2020;18(7):1738-1742.
- [55]. Babak Sayad¹ and Zohreh Rahimi. Blood coagulation parameters in patients with severe COVID-19. from Kermanshah Province, Islamic Republic of Iran Short research communication EMHJ. – Vol. 26 No. 9 – 2020.
- [56]. Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. J Thromb Haemost. 2020;18:1738-1742.
- [57]. Parminder Kaur , Sahitya Posimreddy. COVID-19 Presenting as Acute Limb Ischaemia. Eur J Case Rep Intern Med, May 19;7(6):001724. E Collection 2020.
- [58]. Salah d. Qanadli Tarek Laswed Alban Denys Francesco Doenz. Angio-CT des membres inférieurs: principes et indications. Revue medicale suisse,73 Imagerie médicale, 12 juillet 2006.
- [59]. Shamssudine Anwar. Acute Limb Ischemia in COVID-19 Disease: A Mysterious Coagulopathy Monitoring Editor.cureus, open acess case report,July 13,2020.
- [60]. Tarik Hadid, Zyad Kafri, Ayad Al-Katib. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. PubMed, Blood Rev. 2021 May.47:100761.

- [61]. Z. Tazi Mezalek. COVID-19 : coagulopathie et thrombose. Rev Med Interne. 2021 Feb; 42(2): 93-100.
- [62]. Léa Satre Buisson. Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. Prat Anesth Reanim. 2020 Sep;24(4):190-195.
- [63]. Emert R, Shah P, Zampella. COVID-19 and hypercoagulability in the out patient setting. JG. Thromb Res. 2020 Aug;192:122-123
- [64]. Elieh Ali Komi, Daniel Investigation of the Molecular Mechanism of Coagulopathy in Severe and Critical Patients With COVID-19.; COVID-19 & Global literature on coronavirus disease Front Immunol; 12: 762782, 2021.
- [65]. Boubacar Traore. COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE COVID-19: THERAPEUTIC MANAGEMENT. Revue marocaine de santé publique. Vol. 7, No 10 (2020).
- [66]. Yeming Wang. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. (PubMed) Trials 21, 422 (2020).
- [67]. Elodie Matusik. Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. Elsevier Public Health Emergency Collection, volume 59, Issue 599, October 2020, Pages 27-33.
- [68]. Cheng, Y. Wang, G.Q. Wang. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. J Med Virol, 92 (7) (2020), pp. 726-730.

- [69]. Chaomin Wu. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 180, 934 (2020).
- [70]. L'OMS ajoute à ses orientations cliniques des recommandations sur l'utilisation des corticostéroïdes. Organisation mondiale de la santé, 2 septembre 2020
- [71]. C. Wu, X. Chen, Y. Cai, 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), p. e200994.
- [72]. Philippe Gautret. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* 56, 105949 (2020).
- [73]. Pontage des artères des membres inférieurs . CHU de Montpellier, 2019.
- [74]. Interventions, pontage, chirurgie vasculaire de Lyon.
- [75]. Procédures hybrides pour les patients souffrant d'ischémie critique des membres inférieurs et d'athérosclérose sévère fémorale commune – *Arch Mal Coeur Vaiss Prat* 2019:1-5, AMCP 440 No. Of Pages 5.
- [76]. Qu'est ce qu'une technique hybride ou combinée? . Dr Nikolas Paraskevas, chirurgie vasculaire et endovasculaire.
- [77]. Mainbourg S, Cucherat M, Lega. Analysis of incidence of thrombotic complications in the presence of competing risks. *JC. Thromb Res.* 2020 Jul;191:152A.
- [78]. Hanif et al., « Thrombotic complications and anticoagulation in COVID-19 pneumonia: a New York City hospital experience », *Ann. Hematol.*, vol. 99, no 10, p. 2323-2328, 2020.

- [79]. N. Tang. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy Vol 18, no 5, p. 1094-1099, 2020.
- [80]. J. S. Rico-Mesa. The role of anticoagulation in COVID-19-induced hypercoagulability. The role of anticoagulation in COVID-19-induced hypercoagulability. 22, no7, p. 1-6, 2020.
- [81]. J. Thachil et al., « ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 », J. Thromb. Haemost., vol. 18, no 5, p. 1023-1026, 2020.
- [82]. L. Satre Buisson. « Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur », Prat. En Anesth. Reanim., vol. 24, no 4, p. 190-195, sept. 2020,doi : 10.1016/j.pratan.2020.07.007.
- [83]. Susen S. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. Crit Care. 2020;24(1):364.
- [84]. Bikdeli B. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-2959.
- [85]. Trimaille, A. & Bonnet, G. COVID-19 et pathologie thromboembolique veineuse. Ann. Cardiol. Angéiologie 69, 370-375 (2020).
- [86]. Ohana M, Georg Y, Lejay A, Girsowicz E,. Current optimal morphological evaluation of peripheral arterial diseases. J Cardiovasc Surg (Torino) 2015;56:287-97.
- [87]. Shibuya T, Iwasaki H, Satoh H. Multidetector computed tomography (MDCT) as a valuable method for diagnosing and planning surgery in acute limb ischemia patients. Myakkangaku 2008;48: 345-349.

- [88]. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR. InterSociety Consensus for the management of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1-75.
- [89]. Katz, D. S., & Hon, M. (2001). CT Angiography of the Lower Extremities and Aortoiliac System with a Multi-Detector Row Helical CT Scanner: Promise of New Opportunities Fulfilled. *Radiology*, 221(1),7-10.
- [90]. Puls R, Knollmann F, Werk M et coll. Multi-slice spiral CT: 3D CT angiography for evaluating therapeutically relevant stenosis in peripheral arterial occlusive disease. *Rontgenpraxis* 2001; 54: 141-147.
- [91]. Rubin, G. D., Schmidt, A. J., Logan, L. J., & Sofilos, M. C. (2001). Multi-Detector Row CT Angiography of Lower Extremity Arterial Inflow and Runoff: Initial Experience. *Radiology*, 221(1), 146-158.
- [92]. Ascher E, Hingorani A, Markevich N, Schutzer R, Kallakuri S. Acute lower limb ischemia: the value of duplex ultrasound arterial mapping (DUAM) as the sole preoperative imaging technique. *Ann Vasc Surg* 2003;17:284-9.
- [93]. Zierler RE, Summer DS. physiological assessment of peripheral arterial occlusive disease. Rutherford RB. *Vascular surgery*. 5th edition. Philadelphia, W.B.Saunders, Co 2000: pp 140-165.
- [94]. McCarthy, Nydahl, Hartshorne, Naylor, Bell, & London. (1999). Colourcoded duplex imaging and dependent Doppler ultrasonography in the assessment of cruropedal vessels. *British Journal of Surgery*, 86(1), 33-7
- [95]. Covid-19 : une maladie vasculaire associée à une coagulopathie, Septembre-October 2020 – *Biologiste infos* n°107.

- [96]. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. COVID-19 and Thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2950-2973.
- [97]. Mousavi, S., Moradi, M., Khorshidahmad, T. & Motamedi, M. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2015, 1-14 (2015).
- [98]. Puja Kumari. Pipeline Pharmacological Therapies in Clinical Trial for COVID-19 Pandemic: a Recent Update. *Curr Pharmacol Rep.* 2020;6(5):228-240.
- [99]. Julien De Greef. COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2. *Louvain Med* 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 290-301.
- [100]. Juckel, D., Dubuisson, J. & Belouzard, S. Les coronavirus, ennemis incertains. *médecine/sciences* 36, 55
- [101]. 3-641 (2020).
- [102]. Elahe Seyed Hosseini. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology* 551, 1-9 (2020).
- [103]. WHO Solidarity trial consortium, Hongchao Pan. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 -interim. *New England Journal of Medicine.* October 15, 2020.
- [104]. Jannis Kountouras, Dimitra Gialamprinou. Volume II: Immunity Following Infection or mRNA Vaccination, Drug Therapies and Non-Pharmacological Management at Post-Two Years SARS-CoV-2 Pandemic. *Medicina* 2022, 58(2), 309.

- [105]. SFR, Prise en charge en urgence Thromboses post vaccination anticovid. E-Bulletin, SFR. 13 mai, 2021.
- [106]. COVID 19 : Mise à jour du protocole national thérapeutique (COVID). MEDIA 24, 18 Janvier 2022.
- [107]. P. TABOULET. Ischémie aiguë périphérique. Urgences 2008, Chapitre 24.



أطروحة رقم 22/093

سنة 2022

نقص تروية الأطراف الحاد أثناء الالتهاب الرئوي لفيروس كورونا المستجد (بصدد 22 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/03/18

من طرف

الآنسة لشقر فضيلة

المزداة في 01 يناير 1997 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

تخثر الدم - نقص تروية الأطراف - فيروس كورونا المستجد

اللجنة

الرئيس و المشرف	السيد عبد اللطيف بواغروم..... أستاذ في جراحة الشرايين المحيطة
أعضاء	السيد مصطفى المعروفي..... أستاذ في علم الأشعة
	السيد عبد الرحيم البعزوي..... أستاذ مبرز في التخدير والإنعاش
	السيد حميد جبير..... أستاذ مبرز في جراحة الشرايين المحيطة
عضو مساعد	السيد حمزة الناولي..... أستاذ مساعد في جراحة الشرايين المحيطة