

Année: 2021

Thèse N°: 217

Bilans hématologiques et Covid-19

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /

PAR

Monsieur Souhail ZEOUAY

Né le 12 Janvier 1989

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés: SARS-Cov2; Lymphocyte; D-dimère; Pronostic sévère

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI 2003
- 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)

Anesthésie - Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUA Adil

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie - Obstétrique

Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouada
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
 Chirurgie Générale **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUFI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Noureddine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUGI Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des
Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

A mes parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour vous.

Ce travail est le fruit de vos efforts et énormes sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi.

Que Dieu vous garde et vous procure longue vie.

A ma très chère famille

*Que ce travail puisse vous exprimer mon profond attachement, mon amour et
mon respect.*

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A mes très chers amis

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



Remerciements

***A Notre maître et présidente de thèse
Madame Souad BENKIRANE
Professeur d'hématologie biologique
à l'hôpital Ibn Sina RABAT :***

Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce travail.

Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous grande estime.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute considération.

A Notre maître et Rapporteur de thèse,

Monsieur Azlarab MASRAR

Chef de service d'hématologie biologique de l'hôpital Ibn Sina

Rabat Professeur du CHU – Rabat :

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Nous avons eu un grand plaisir à travailler sous votre direction. Nous avons eu auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Votre amabilité, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent une admiration et un grand respect.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

***A Notre maître et juge de thèse,
Monsieur Anass JEAIDI,
Professeur d'hématologie biologique
à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat :***

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur.

*Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre
profession.*

Nous vous remercions de votre enseignement et gentillesse.

*Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon
grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse,
MONSIEUR ABDELLAH DAMI,
Professeur de biochimie*

à la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat :

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.



Liste des abréviations

ACC	: d'anticoagulants lupiques circulant
ADN	: L'acide désoxyribonucléique
APACHE II	: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ARN	: L'acide ribonucléique
AT1R	: récepteur de type 1 de l'angiotensine 2
AT2R	: récepteur de type 2 de l'angiotensine 2
AUC	: aire sous la courbe
CD	: cluster de différenciation
CD209	: (Cluster of Differentiation 209)
CID	: Coagulation intravasculaire disséminée
Covid-19	: Coronavirus disease 2019
CRD	: domaine de reconnaissance de glucide
CRP	: protéine C réactive
DD	: D-dimères
ECA2	: enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ELISA	: enzyme-linked immunosorbent assay
FDP	: produits de dégradation de la fibrine
FiO2	: fraction inspirée en Oxygène
FR	: fréquence respiratoire
GFHT	: groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose
GIHP	: groupe d'intérêt en hémostase périopératoire
Groupe sévère ICU	: patients sévères admis en unité de soins intensifs

Groupe sévère non-ICU : patients sévères non admis en unité de soins intensifs

HCoV-229E	: Human coronavirus 229E
HCoV-HKU1	: Human coronavirus Hong Kong University 1
HCoV-NL63	: Human coronavirus Netherlands 63
HCoV-OC43	: Human coronavirus organ cultures 43
HIFs	: acteur inductible par l'hypoxie
HLHs	: lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire
HTAP	: hypertension artérielle pulmonaire
IL	: Interleukine
IL6-R	: Le récepteur spécifique de l'IL-6
ISG	: interferon-stimulated genes
ISTH	: la société internationale sur la thrombose et l'hémostase
IRF	: facteur de régulation des interférons
LDH	: lactate déshydrogénase
LYM%	: Pourcentage de lymphocytes sanguins
Lymphocyte NK	: Natural killer
MASP2	: La sérine protéase 2 de lectine de liaison au mannose
MDA5	: protéine 5 associée à la différenciation du mélanome
MERS	: Middle east respiratory syndrom = syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MLR	: rapport monocytes / lymphocytes
MODS	: score de dysfonctionnement multiple d'organes

MTE	: Maladie thrombo-embolique
NETs	: pour neutrophil extracellular traps
NF-κB	: nuclear factor-kappa B
NFS	: Numération formule sanguine
NLR	: (rapport neutrophiles/ lymphocytes)
NRP-1	: neuropiline 1
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAI-1	: L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
PaO₂	: Pression artérielle partielle d'oxygène
PDF	: produit de dégradation de fibrine
PEEP	: pression télé-expiratoire positive
PLR	: rapport plaquettes / lymphocytes
PRR	: récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires
RBD	: Receptor Binding Domain
ROC	: receiver operating characteristics
RT	: radiographie thoracique
RT	: transcriptase inverse
RT-PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
SAPS	: le score de physiologie aiguë simplifiée
SARS	: Severe acute respiratory syndrom coronavirus
SARS-Cov-2	: Severe acute respiratory syndrom coronavirus 2
SCA	: syndrome coronarien aigu

SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigue
SRAA	: système rénine angiotensine aldostérone
RIG-I	: gène I inductible par l'acide rétinoïque
TACE	: enzyme de conversion du TNF- α
TCA	: le temps de céphaline activé
TCD4	: lymphocytes T auxiliaires
TCD8	: Les lymphocytes T cytotoxiques
TDM	: La tomodensitométrie
TGF-β	: le facteur de croissance transformant beta
TLM	: Temps-LYM% Model
TLR	: récepteur de type Toll
TMPRSS2	: protéase transmembranaire à sérine 2
TNF-α	: facteur de nécrose tumorale
TP	: le temps de Prothrombine
USI	: unité de soins intensif
VEGF	: le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VWF	: facteur de von willebrand



Liste des illustrations

Listes des figures :

Figure 1 : Taxonomie du coronavirus humain, d'après le comité International de taxonomie des virus (ICTV).....	3
Figure 2 : Montrant l'aspect en couronne des particules Virales en microscope électronique .	3
Figure 3 : Montrant l'évolution épidémique du covid-19 au Maroc depuis le 8 mars 2020 jusqu'à 25 avril 2021 sous forme d'une courbe hebdomadaire	8
Figure 4 : Montrant le rôle de l'ECA1, l'ECA2 et de leurs produits dans le maintien de l'équilibre Physiologique au sein du système rénine angiotensine aldostérone	12
Figure 5 : Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'infection par le SARS-CoV-2	13
Figure 6 : Profil d'expression des protéines de la famille CD209 et ECA2, données extraites d'après l'Atlas de l'expression humaine.....	16
Figure 7 : Mécanisme possible du syndrome de libération de cytokines lors de l'infection par le SARS- CoV-2.....	19
Figure 8 : Mécanisme éventuelle de la coagulopathie lors de l'infection par le SARS-CoV-2.	24
Figure 9 : Principaux mécanismes impliqués dans l'arythmie rencontrés durant le covid-19	38
Figure 10 : Montrant les différentes manifestations cutanées associées au covid-19. Exanthème maculeux ou maculo-papuleux (A B) ; urticaire (C) ; érythème polymorphe (D) ; éruption a type de varicelle (E, F).....	43
Figure 11 : Montrant des Lésions à type d'engelures (A, B, C, D) ; et des Lésions acro-ischémiques micro-thrombotiques (E, F, G, H)	43
Figure 12 : Montrant les changements dynamiques de LYM% dans les cas de décès (n = 15), les cas de guérison sévère (n = 15) et les cas de guérison modérée (n = 40). Les données sont présentées comme des moyennes ± sems. Deux points de temps de coupure de ces trois courbes ont été définis comme premier point dans le temps (jours 10–12) et 2ème point dans le temps (jours 17–19)	52
Figure 13 : Les patients COVID-19 confirmés avec LYM% > 20% à TLM-1 sont classés comme de type modéré et ceux avec LYM% <20% à TLM-1 sont suggérés comme étant de type pré-sévère, qui doivent être distingués davantage au TLM -2. Si LYM% > 20% à TLM-2, ces patients pré-sévères sont reclassés comme modérés. Si 5% <LYM% <20% à TLM-2, les patients pré-sévères sont en effet typés comme sévères. Si LYM% <5% à TLM-2, ces patients sont suggérés comme gravement malades. Les types modérés et sévères sont guérissables, tandis que les types gravement malades ont besoin de soins intensifs et ont un mauvais pronostic	52
Figure 14 : Quatre-vingt-dix patients COVID-19 étaient hospitalisés au regard des critères de classification du New Coronavirus Pneumonia Diagnosis Program (5e édition) : 55 patients de	

type modéré, 24 patients de type sévère et 11 patients de type gravement malade. À TLM-1, LYM% dans 24 des 55 cas modérés était inférieur à 20% ; À TLM-2, LYM% chez les 24 patients était supérieur à 5%, indiquant que ces patients seraient guérissables. En ce qui concerne 24 autres patients présentant des symptômes sévères, le% LYM à TLM-1 était inférieur à 20% dans 20 cas sur 24. LYM% à TLM-2 dans 6 cas était <5%, indiquant un mauvais pronostic. Chez 11 des 11 patients gravement malades, le% LYM à TLM-1 était inférieur à 20%. LYM% à TLM-2 dans six cas était inférieur à 5%, suggérant un mauvais pronostic.....	53
Figure 15 : Montrant un lymphocyte réactif présentant un cytoplasme bleu pâle abondant qui jouxte les globules rouges adjacents.....	56
Figure 16 : Montrant des lymphocytes réactifs lymphoplasmacytoïdes	56
Figure 17 : Changements des taux de NLR en fonction du temps dans les groupes légers, modérés et sévères ou critiques. Le NLR était plus élevé dans le groupe sévère ou critique, et une différence significative dans le taux de déclin a été observée entre les deux groupes (p <0,0001 et p = 0,0240 pour les cohortes de validation et dérivation, respectivement).....	59
Figure 18 : Processus de gestion de la pneumonie COVID-19 en fonction de l'âge et du NLR (rapport neutrophiles/ lymphocytes)	61
Figure 19 : Montre l'intérêt des courbes ROC de divers paramètres sanguins périphériques dans le diagnostic de COVID-19 sévère, MLR : rapport monocytes / lymphocytes, PLR : rapport plaquettes / lymphocytes, NLR : rapport neutrophiles / lymphocytes, MLR + NLR : les paramètres d'intégration de MLR et NLR, les chiffres entre parenthèse représentent les valeurs des aires sous la courbe.....	67
Figure 20 : Modifications des paramètres de routine du sang périphérique dans trois groupes de COVID-19 après l'admission à l'hôpital. Le temps est utilisé comme abscisse et les valeurs médianes des paramètres sanguine de chaque groupe sont tracées en ordonnée et sont exprimées en 10 ⁹ /L	69
Figure 21 : Montrant les principaux facteurs intervenants dans la génération des D-dimères. XIIIa : Facteur XIII activé - PDF : produit de dégradation de fibrine - DD : D-dimères.	70
Figure 22 : Montrant la structure du fibrinogène et le site d'action de la thrombine.....	71
Figure 23 : Montrant la polymérisation et la stabilisation de la fibrine par le facteur XIII activé.....	72
Figure 24 : Montrant l'hétérogénéité de composition et de taille des différents produits de dégradation de la fibrine	73
Figure 25 : Présentation TDM typique de pneumonie COVID-19 chez un patient âgé de 35 ans. TDM sans injection de produit de contraste en coupes axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E). Plages de verre dépoli (flèches) sous-pleurales, bilatérales, prédominant dans les régions postérieures.....	91

Figure 26 : Montrant la progression des lésions scanographiques de la pneumonie COVID-19 chez un patient âgé de 58 ans. TDM sans injection réalisé au début de la symptomatologie (A, C) et après une semaine d'évolution (B, D). Les zones pathologiques initialement en verre dépoli (en flèches) laissent place à des plages de condensation légèrement réticulées et rétractiles (têtes de flèche)92

Figure 27 : Montrant les Différents degrés d'atteinte parenchymateuse lors de la pneumonie COVID-19. (A) : minime < 10 %, (B) : modérée 10-25 %, (C) : étendue 25-50 %, (D) : sévère 50-75 %, (E) : critique > 75 %, Une atteinte diffuse et des condensations déclives font évoquer également un syndrome de détresse respiratoire aigu (E).....93

Figure 28 : Angioscanner pulmonaire d'un homme âgé de 68 ans. Les images scanographiques axiales (fenêtres pulmonaires) (a, b) montrent des opacités périphériques en verre dépoli (flèche) associées à des zones de condensation parenchymateuse (têtes de flèches). Des réticulations interlobulaires, des bronchectasies (flèche noire) et une distorsion architecturale pulmonaire sont présentes. L'atteinte pulmonaire a été estimée entre 25% et 50%. Les réformations scanographiques coronales (fenêtres du médiastin) (c, d) montrent une embolie pulmonaire lobaire et segmentaire bilatérale (flèches noires)94

Listes des tableaux :

Tableau I : Montrant la fréquence des signes cliniques rapportés par les patients durant l'infection par le SARS-CoV-2.....	29
Tableau II : Montrant les différentes caractéristiques des deux profils L ET H ainsi que leur aspect scanographique	30
Tableau III : Manifestations et complications neurologiques du covid-19 classées en atteinte périphérique et centrale.....	34
Tableau IV : Montrant la variabilité de la fréquence des symptômes gastro-intestinaux chez les malades covid-19 dans les différentes séries d'études	40
Tableau V : Études et principaux résultats concernant la numération lymphocytaire chez les patients atteints de Covid-19.....	50
Tableau VI : Montrant les Principales situations physiologiques et pathologiques accompagnées d'une augmentation du taux des D-dimères	74
Tableau VII : Montrant la différence des paramètres de coagulation entre le COVID-19 et la septicémie conventionnelle.....	81
Tableau VIII : Montrant les différents paramètres inclus dans le Hscore permettant de générer une probabilité de présence de HLHs, à noter que l'hémophagocytose médullaire n'est pas obligatoire pour un diagnostic de HLHs. Les Hscore supérieurs à 169 sont sensibles à 93% et spécifiques à 86% de HLHs	87
Tableau IX : Une comparaison entre les tests virologiques directs : RT-PCR versus antigéniques	98



Sommaire

Introduction	1
1. Objectif de cette thèse :	2
2. Définition :	2
3. Rappel historique :	4
4. Évolution épidémiologique :	7
Physiopathologie	9
1. Tropisme cellulaire :	10
2. Syndrome de libération de cytokines :	17
3. Mécanisme de la coagulopathie du covid-19 :	20
Diagnostic	26
1. Signes cliniques :	27
1.1. Manifestations respiratoires :	28
1.2. Manifestation oto-rhino-laryngé :	31
1.3. Manifestations neurologiques :	33
1.4. Manifestation cardio-vasculaire :	34
1.5. Manifestations digestives :	39
1.6. Manifestations ophtalmologiques :	41
1.7. Manifestations dermatologiques :	41
2. Signes biologiques :	44
2.1. Anomalies hématologiques :	44
2.1.1. Numération de la formule sanguine (NFS) :	45
2.1.1.1. Les leucocytes :	46
2.1.1.2. Les lymphocytes :	46
2.1.1.3. Les neutrophiles :	57
2.1.1.4. Les plaquettes :	62
2.1.2. Le bilan d'hémostase :	70
2.1.2.1. Les D-dimères :	70
2.1.2.2. Les autres marqueurs d hémostases :	77

2.2. Marqueurs inflammatoires :	83
3. Signes radiologiques :	88
4. Diagnostic virologique :	96
4.1. Tests directs :	96
4.1.1. La RT-PCR :	96
4.1.2. Les tests rapides de détection des antigènes du virus sars-cov-2 :	97
4.2. Tests indirects :	98
Prise en charge thérapeutique	100
1. Traitement curatif :	101
1.1. Moyens thérapeutiques :	101
1.2. Prise en charge des cas de covid-19 au Maroc :	102
1.2.1. Prise en charge du cas possible :	102
1.2.2. Prise en charge du cas confirmé ou probable :	102
1.2.3. Critères de guérison :	103
1.2.4. Prise en charge en post-guérison :	103
1.2.5. Suivi de pharmacovigilance :	104
1.2.6. Protocole thérapeutique :	104
1.2.7. Critères de transfert en réanimation :	104
2. Traitement préventif :	105
2.1. Mesures non spécifiques :	105
2.2. Vaccination	106
Conclusion	108
Résumés	110
Bibliographie	114

Introduction

1. Objectif de cette thèse :

L'objectif essentiel de cette thèse est d'établir le lien entre l'infection par le SARS-CoV-2 et les troubles hématologiques observés chez les patients malades, et de montrer l'importance des bilans hématologiques dans la prise en charge de ces patients durant l'évolution de la maladie.

Pour y parvenir nous allons commencer par un petit rappel de la covid-19 dans son contexte, puis on abordera la physiopathologie et les différents signes cliniques, radiologiques et biologiques rencontrés durant l'infection par le SARS-CoV-2, en insistant sur l'importance des bilans hématologiques dans le diagnostic et la stratification du risque pour le pronostic.

2. Définition :

Le covid-19 (COronaVirus Disease 2019) est le nom attribué par l'OMS le 11 février 2020 à une nouvelle maladie infectieuse respiratoire qui a émergé en décembre 2019 dans la ville de Wuhan en Chine continentale. La maladie s'est rapidement propagée à travers les dimensions continentales pour affecter en quelques semaines tous les pays du monde, transformant le Covid-19 en une maladie pandémique le 11 mars 2020 [1].

Le SARS-CoV-2 est l'agent responsable de cette maladie, il s'agit en fait d'une nouvelle espèce du sous-genre sarbecovirus, qui est un β -coronavirus appartenant à la sous-famille Orthocoronavirinae de la famille Coronaviridae [2].

Cette famille possède la particularité d'avoir un génome à ARN long, enveloppé et pourvu de protéines en forme de massue, nommée spike, lui conférant un aspect de couronne en microscopie électronique, d'où leur nom [3].

Order: <i>Nidovirales</i>					
Family: <i>Coronaviridae</i>					
Sub-family	Genus	Sub-genus	Species	Sub-species	
<i>Orthocoronaviridae</i>	<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Duvinacoronavirus</i>	<i>HCoV-229</i>		
		<i>Setracovirus</i>	<i>HCoV-NL63</i>		
	<i>Betacoronavirus</i>	<i>Embecovirus</i>		<i>HCoV-HKU1</i>	
				<i>Betacoronavirus 1</i>	<i>HCoV-OC43</i>
		<i>Merbecovirus</i>	<i>MERS-CoV</i>		
		<i>Sarbecovirus</i>		<i>SARS-CoV</i>	
				<i>SARS-CoV2</i>	
	<i>Deltacoronavirus</i>				
	<i>Gammacoronavirus</i>				

Figure 1 : Taxonomie du coronavirus humain, d'après le comité International de taxonomie des virus (ICTV) [2].

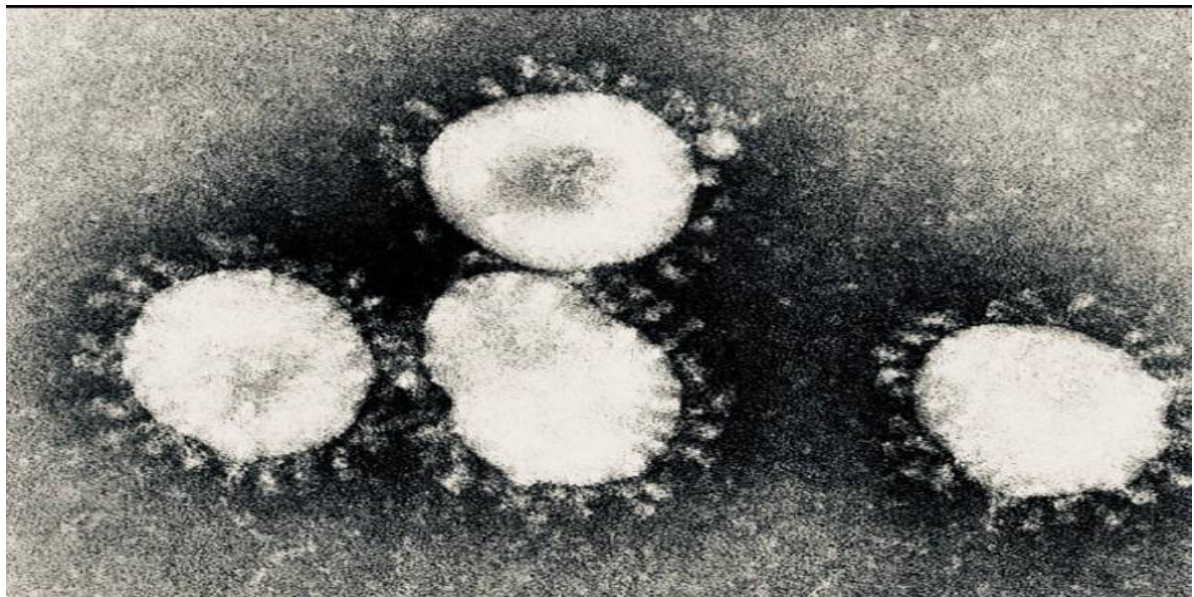


Figure 2 : Montrant l'aspect en couronne des particules Virales en microscope électronique [3].

3. Rappel historique :

En 1931, Arthur Frederick Schalk et MC Hawn rapportent dans le Journal (JAVMA) avoir identifié une nouvelle maladie respiratoire chez des poussins âgés de deux jours à trois semaines dans le dakota du nord (états unis), et **en 1937** les premières cultures sur œuf de poule embryonné ont été réussie par deux chercheurs américaines de l'université Rutgers (Fred Robert Beaudette et Charles Bannus Hudson), le virus de la bronchite infectieuse aviaire est ainsi identifié.

En 1946, le virus de la gastroentérite transmissible porcine est identifié.

En 1949, des chercheurs du Rockefeller Institute (New York), puis une équipe londonienne **en 1951** découvrent le virus de l'hépatite murine chez une souris paralysée.

La relation entre ces maladies, qui touchent les poulets, les souris et les porcs, n'est cependant pas bien établie. Il faudra attendre la découverte des premiers coronavirus humains dans les années 1960 pour faire le lien entre ces trois pathologies, et qui aboutira enfin à les classer dans la famille des Coronaviridae.

En 1965, le premier coronavirus infectant l'être humain la souche B814 est isolé à partir des prélèvements respiratoires d'un écolier présentant un rhume banal, par Les chercheurs britanniques David Tyrrell et Malcolm Bynoe

En 1966, Hamre et Procknow, chercheurs à l'université de Chicago, arrivent a cultivé un virus sur des cultures de cellules rénales embryonnaires humaines inoculées avec des prélèvements respiratoires de certains étudiants en médecine, qui présentaient tous les symptômes principaux d'un rhum banal.

Nommé HCoV 229E, ce virus ressemble morphologiquement au coronavirus humain B814 ainsi qu'à celui de la bronchite infectieuse aviaire. Le virus HCoV229E devient une « souche principale » pour toute série de travaux ultérieurs. La souche B814 ne connaîtra pas la même célébrité que HCoV229E et ne semble plus circuler actuellement.

En 1967 aux Etats-Unis, Kenneth McIntosh et ses collègues annoncent la découverte d'une autre souche nommée HCoV OC43.

Par la suite, les chercheurs britanniques June Dalziel Almeida et David Tyrrell découvrent à travers le microscope électronique que les particules virales de la souche B814 (humain) ressemblent au virus de la bronchite infectieuse aviaire (animale).

A la fin des années 1960, la relation est faite entre tous ces virus qui ont la même morphologie caractéristique « en couronne » en microscopie électronique, et le terme de coronavirus est pour la première fois utilisé dans la revue nature en 1968, définissant un nouveau groupe de virus basé essentiellement sur des critères morphologiques.

Ces virus sont longtemps restés un sujet marginal en médecine humaine, puisque les pathologies qui y sont associées sont jugées jusqu'au début des années 2000 comme suffisamment modérées pour ne pas susciter un intérêt manifeste de la part de la communauté scientifique, la plupart des données virologique sur le coronavirus intéresse le domaine vétérinaire, ou ces virus peuvent être à l'origine d'infections graves avec des lourdes conséquences économiques.

En 2003, la survenue de l'épidémie de SRAS et l'identification d'un coronavirus SRAS-COV comme agent pathogène, ont conduit à un vif regain d'intérêt et une intensification importante des recherches sur ces virus, cette épidémie a débuté dans le delta de la Rivière des Perles (Guangdong, Sud de la Chine), le virus aurait infecté 8 096 personnes dans une trentaine de pays, causant 774 décès

Après l'épidémie du SARS, de nombreux coronavirus sont identifiés, dont deux infectant l'Homme, le HCoV-NL63 et le HKU1, respectivement isolés en 2004 et 2005.

En 2012, un sixième coronavirus humain, le MERS-CoV est identifié pour la première fois en Arabie saoudite, des cas ou des foyers épidémiques sont ensuite détectés dans plusieurs pays du Moyen-Orient, sa transmission se poursuit toujours mais a une faible ampleur, fin janvier 2020 on comptait 2519 cas confirmés dont 866 morts, ce qui représente un taux de létalité d'environ 35%.

En 2019, plusieurs cas de pneumonies inexplicables surviennent dans la ville de Wuhan, dans la province de Hubei en Chine centrale, le virus est rapidement identifié ayant plusieurs similitudes avec le virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS), c'est le SARS-CoV-2 responsable de la pandémie du covid-19, qui est donc le septième coronavirus humain identifié [4],[5]

4. Évolution épidémiologique :

Décembre 2019, l'infection se propage rapidement en chine.

Le 9 janvier 2020, les autorités chinoises déclarent que l'épidémie est due à un nouveau coronavirus.

Le 30 janvier 2020, l'OMS déclare la flambée de nouveau coronavirus une urgence de santé publique de portée internationale.

Le 25 février 2020, pour la première fois, le nombre de nouveaux cas hors de chine excède le nombre de diagnostics en chine.

Le 11 mars 2020, l'état de pandémie est déclaré par l'OMS.

Le 30 janvier 2021(Un an après), la barre de 100 millions de cas cumulés est franchie dans le monde ainsi que 2 millions de morts au total [1].

Le 2 mars 2020, un homme de nationalité marocaine revenant d'Italie est testé positif au coronavirus, la pandémie se développe officiellement au Maroc.
Un an après, en date du 25-04-2021, selon les sources ministérielles on a :

- 509 363 cas confirmés par les tests RT-PCR
- 495 262 personnes guéris
- 8 992 personnes décédés
- 5 109 cas actifs

Devant une éventuelle deuxième vague, plutôt qu'un confinement généralement trop dispendieux pour l'économie du pays, le Maroc opte pour la vaccination, par une décision prise par le roi Mohammed VI le 9 novembre 2020. Des doses des vaccins des laboratoire Astra Zeneca et Sinopharm ont été commandées. Depuis son lancement fin janvier 2021, la campagne de

vaccination a avancé à un rythme impressionnant et plus de 4 millions de marocains sur 36 millions d'habitants ont déjà reçu au moins une dose de vaccin, soit l'équivalent de 11% de la population, le Maroc compte parmi les dix premiers pays qui ont réussi le défi de la vaccination contre le covid-19, en date du 25-04-2021 on a :

- 4 723 635 personnes ont eu la première dose du vaccin.
- 4 271 485 personnes ont eu la 2ème dose du vaccin [6].

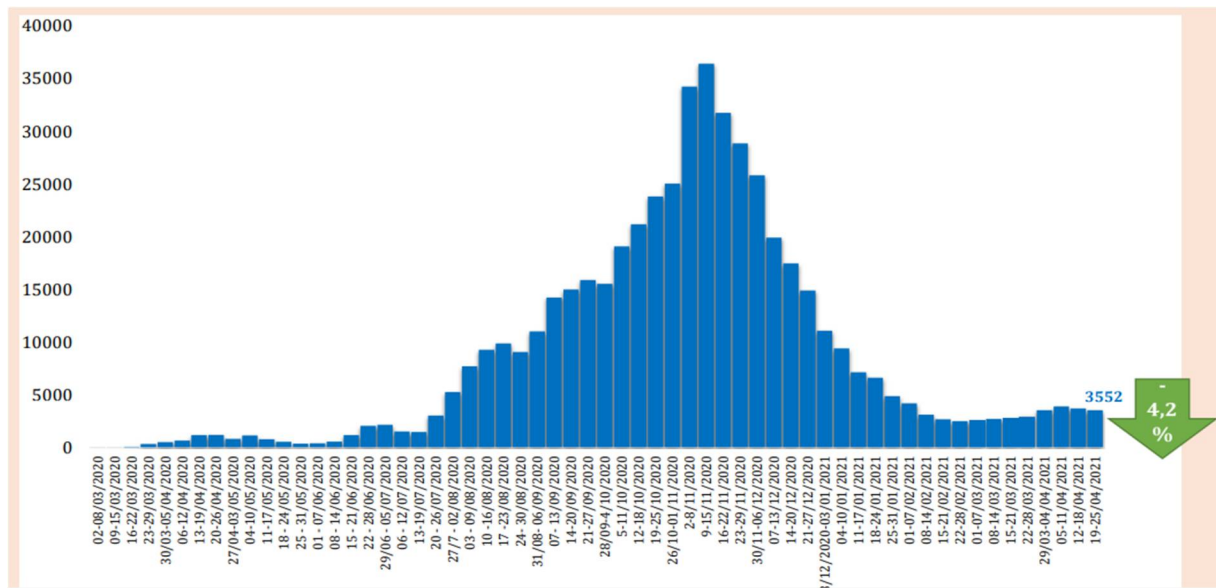


Figure 3 : Montrant l'évolution épidémique du covid-19 au Maroc depuis le 8 mars 2020 jusqu'à 25 avril 2021 sous forme d'une courbe hebdomadaire [6].

Physiopathologie

1. Tropisme cellulaire :

Le tropisme viral définit l'ensemble des cellules sensibles à être infecté par un virus, le connaître permet de déterminer le(s) organe(s) et/ou le(s) tissu(s) cibles, ce qui facilite la compréhension du mécanisme physiopathologique ainsi que les manifestations cliniques et biologiques qui en résulte.

Chez les coronavirus la protéine S joue un rôle primordial dans le tropisme cellulaire, elle s'agit d'une protéine transmembranaire de type 1, qui est divisée sur le plan fonctionnel en deux sous-unités :

- **S1** : contient le domaine de liaison au récepteur (RBD) permettant la reconnaissance et la liaison au récepteur cellulaire. S1 présente également un déterminant antigénique majeur.
- **S2** : contient le peptide de fusion permettant la fusion de l'enveloppe du virus avec les membranes cellulaires.

Pour que cette fusion aura le lieu, la protéine S doit subir un clivage protéolytique généralement assurée par certaines protéinases transmembranaires des cellules de l'hôte, telles que la protéase cellulaire à sérine dite TMPRSS2, ce clivage de la protéine S permet l'exposition du peptide de fusion de la sous-unité 2, qui va s'insérer dans la membrane de la cellule hôte [7][8].

La protéine S comme la plupart des protéines de surface virale, présente des régions hypervariables, permettant à la fois d'élargir son tropisme cellulaire et d'échapper à la pression immunitaire [9]. Ainsi le sars-cov-2 peut utiliser plusieurs récepteurs cellulaires.

1.1. Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) :

Cette enzyme qu'on trouve à la surface externe de la membrane plasmique de plusieurs cellules est un récepteur déjà connu pour le SARS-CoV-1, les premières recherches ont rapidement montré que le SARS-CoV-2 utilise également l'ECA2 comme récepteur [10].

Cette enzyme est présente dans la plupart des organes et des tissus humains mais à des degrés différents, elle est principalement exprimée sur les cellules épithéliales alvéolaires de type 2, les cellules myocardiques, les cellules des tubules proximaux du rein, les entérocytes de l'intestin grêle surtout l'iléon et les cellules endothéliales artérielles et veineuses, ainsi cette expression cellulaire de l'ECA2 constitue une étape fondamentale dans la compréhension de la pathogénèse des principales manifestations de cette maladie.

Cette enzyme contribue avec l'ECA1 dans le maintien du SRAA (système rénine-angiotensine-aldostérone), qui joue un rôle physiologique important dans la régulation de l'homéostasie hydrosodée et la pression artérielle. L'angiotensine 2 qui représente le peptide le plus marqué de ce système, participe largement à la progression de certaines maladies cardiovasculaires telle que l'infarctus de myocarde, l'HTA et l'insuffisance cardiaque.

Dans le SRAA classique, la rénine produite par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire transforme l'angiotensinogène en un décapeptide qu'on appelle l'angiotensine 1(1-10) qui est inactif, par la suite l'ECA1 élimine les deux acides aminés à l'extrémité carboxy-terminale de cet décapeptide en le rendant un octapeptide qu'on appelle l'angiotensine 2(1-8), deux récepteurs importants sont ciblés par l'angiotensine 2, l'AT1R qui en se liant à cette dernière provoque une vasoconstriction, une prolifération cellulaire, des réponses inflammatoires, une coagulation sanguine, un stress oxydatif et un remodelage de la matrice extracellulaire, tandis que l'autre récepteur AT2R contrecarre ces effets.

Par contre l'ECA2 agit en éliminant un seul acide aminé et catalyse donc le clivage de l'angiotensine1 (1-10) en angiotensine (1-9) et de l'angiotensine2 (1-8) en angiotensine (1-7) qui est un peptide vasodilatateur. En plus sous l'effet combiné de l'ECA1 et l'ECA2 l'angiotensine (1-7) peut se former sans passer par la voie de l'angiotensine2, en effet dans cette voie l'angiotensine1 (1-10) est hydrolysé par l'ECA2 pour former l'angiotensine (1-9) qui est ensuite hydrolysé par l'ECA1 pour former l'angiotensine (1-7).

Donc l'ECA2 s'oppose à l'action de l'ECA1, en réduisant à la fois la production de l'angiotensine2 et en augmentant la synthèse de l'angiotensine (1-7) qui produit des effets opposés à celui de l'angiotensine2. Et donc en plus de son rôle comme récepteur, elle neutralise aussi les effets négatifs du SRAA. Ces deux enzymes agissent au sein d'une balance physiologiquement équilibrée.

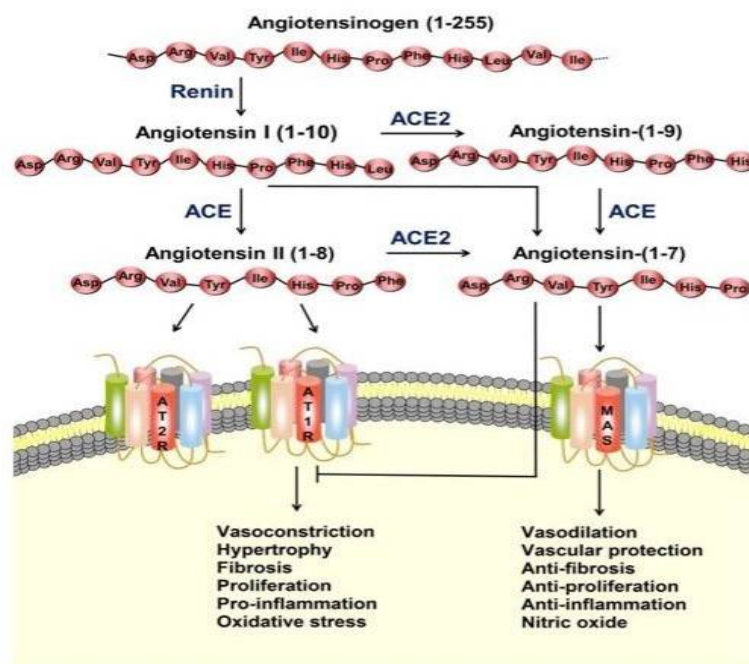


Figure 4 : Montrant le rôle de l'ECA1, l'ECA2 et de leurs produits dans le maintien de l'équilibre Physiologique au sein du système rénine angiotensine aldostérone [11]

L'internalisation de l'ECA2 par le SARS-CoV-2 lors de la phase de pénétration du cycle viral diminue son expression cellulaire en surface, un déséquilibre entre les deux enzymes s'installe entraînant ainsi la perturbation du système SRAA, ce qui en résulte une diminution de la formation de l'angiotensine (1-7), et une accumulation de l'angiotensine 2 et de ses effets négatif (inflammation, fibrose, coagulation, vasoconstriction.....),entraînant des lésions concernant surtout les organes et les tissus qui expriment fortement cette enzyme, expliquant en partie l'atteinte multi-organiques vue durant le covid-19 [11].

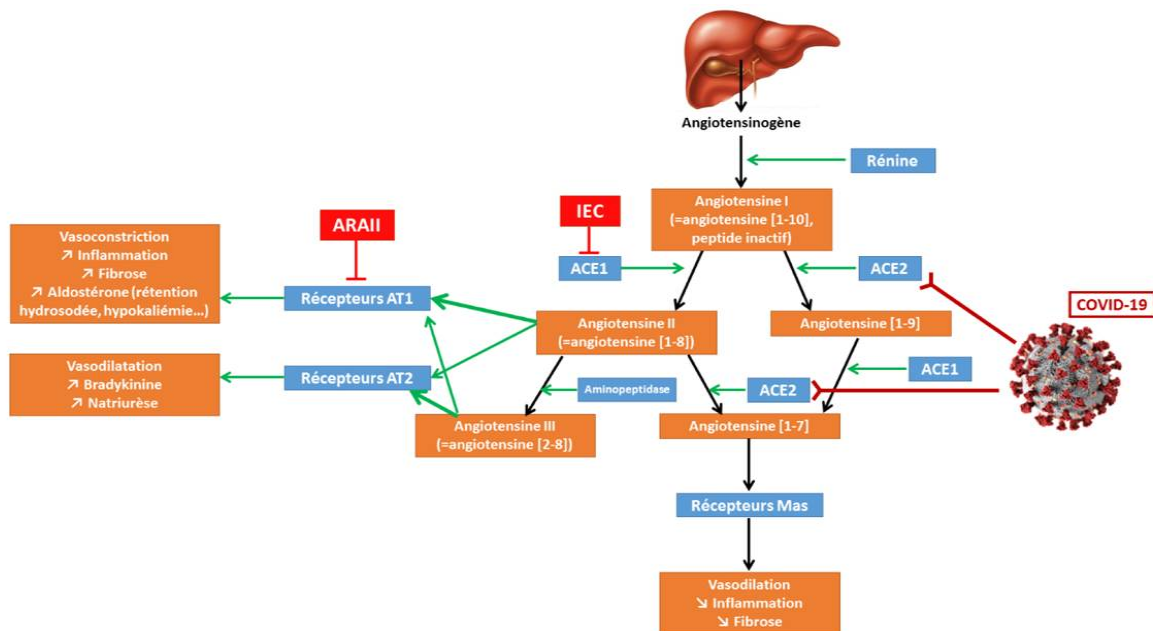


Figure 5 : Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'infection par le SARS-CoV-2 [12].

1.2. Le neuropiline1 :

Pourquoi Le SARS-CoV-1 responsable de l'épidémie de SRAS qui a sévi en chine entre 2003 et 2004 et le SARS-Cov-2 responsable de cette pandémie ont un tropisme différent alors qu'ils utilisent tous les deux le même récepteur ?

Pour en répondre, les chercheurs ont comparé le génome de ces deux virus, surtout la partie qui code pour la protéine S, et ils ont montré que celle du SARS-CoV-2 se caractérise par la présence d'une séquence polybasique Arg-Arg-Ala-Arg à la frontière entre les deux sous-unités S1 et S2. Cette succession des 4 acides aminés constitue un site de clivage bien reconnu par une protéase de l'hôte qu'on appelle la furine, ce clivage entraîne l'exposition par la sous-unité S1 d'un motif qu'on appelle règle-C-terminale (CendR), ce motif se lie au domaine b1 extracellulaire d'une glycoprotéine transmembranaire qu'on appelle neuropiline1, ce qui potentialise l'infectivité du SARS-Cov-2.

Les chercheurs ont montré une expression importante de cette glycoprotéine au niveau des cellules de l'épithélium olfactif, respiratoire, gastro-intestinal, cellules endothéliales vasculaire et pulmonaire, cellules musculaires lisses vasculaires, elle peut également être exprimée par les neurones ainsi que les cellules immunitaires.

Les neuropilines agissent comme récepteurs pour certains ligands, tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), les sémaphorines et le facteur de croissance transformant beta (TGF- β), ce qui leur confèrent un rôle multi-systémique dans l'angiogenèse, la prolifération tumorale, le guidage de la croissance axonal dans le système nerveux et la réponse immunitaire, le virus en se liant à ces récepteurs perturbe alors ses fonctions.

La distribution et les fonctions diverses de ces récepteurs peuvent aussi expliquer en partie les manifestations multi-systémique vue dans le covid-19 [13] [14] [15].

1.3. Lectine de type C CD209L/L-SIGN et CD209/DC-SIGN :

Les lectines constituent une grande famille de protéines qui possèdent un domaine de reconnaissance de glucide (CRD), lui permettant de se lier spécifiquement à certains glucides, favorisant ainsi les interactions cellule-cellule et cellule-agent pathogène. La protéine S du SARS-CoV-2 peut utiliser ce domaine que contient les lectines comme récepteur d'attachement et d'entrée, cependant le mécanisme de l'infection par le SARS-CoV-2 à travers ces lectines n'est pas encore bien compris et nécessite des études plus approfondies.

L'analyse de l'expression de l'ARNm de ces protéines révèle qu'elles sont largement exprimées dans les tissus et organes humains mais à des degrés différents. CD209/DC-SIGN s'exprime surtout au niveau des cellules dendritiques dérivées de monocytes, dans les ganglions lymphatiques, la rate, tissu adipeux, l'intestin grêle et le rectum, alors que CD209L est principalement exprimé dans les pneumocytes type 2, les hépatocytes, cellule rénale et ganglions lymphatique. Ces récepteurs favorisent l'infection d'une part et, un éventuel échappement au système immunitaire d'autre part.

Selon l'Atlas de l'expression humains, le profil d'expression de CD209L et CD209 dans les tissus et les organes humains dépasse largement celui de l'ECA2, ce qui montre qu'ils pourraient jouer un rôle beaucoup plus important dans la physiopathologie du SARS-CoV-2 [16].

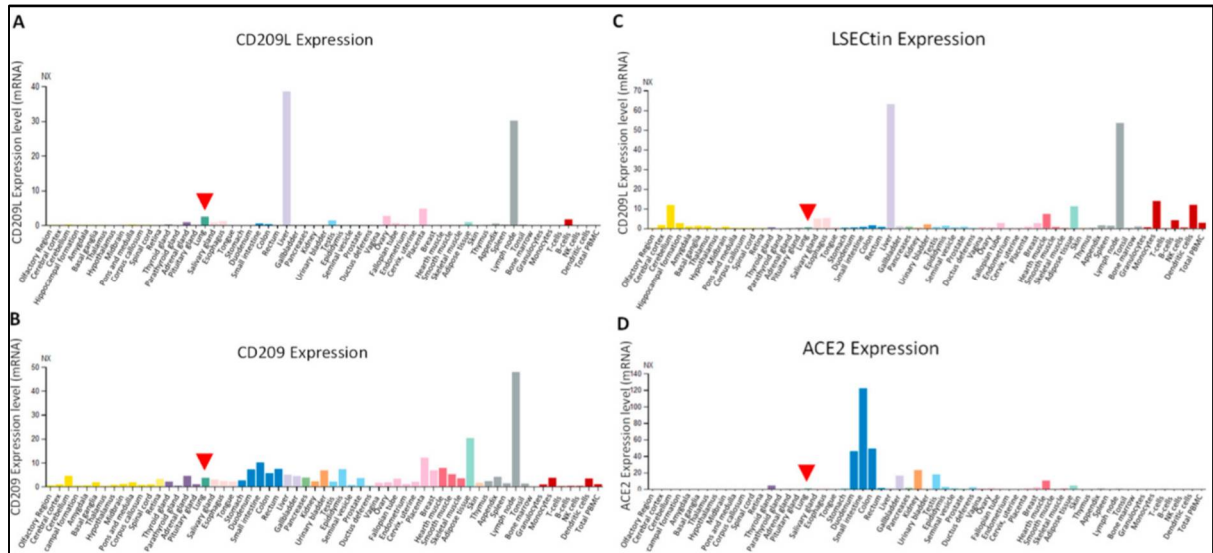


Figure 6 : Profil d'expression des protéines de la famille CD209 et ECA2, données extraites d'après l'Atlas de l'expression humaine [16].

2. Syndrome de libération de cytokines :

Décrit pour la première fois au début des années 90 après utilisation d'immunothérapie dans le cadre de greffe d'organe solide, ce syndrome a été retrouvé également dans certaines infections virales sévères surtout pulmonaire telles que la grippe. Il s'agit d'une réponse inflammatoire systémique se caractérisant par une production brutale de cytokines pro-inflammatoires à la fois excessive et auto-entretenu qu'elle provoque des réactions immuno-pathologiques, l'orage cytokinique est la forme la plus grave de ce syndrome [17].

Le virus une fois qu'il pénètre dans l'organisme va être confronté dans un premier temps par les mécanismes de l'immunité innée, dont le but est de limiter la dissémination en attendant la mise en place d'une réponse immunitaire spécifique. En effet l'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire expose le virus aux différents récepteurs du système immunitaire inné (récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires PRR), qui vont se lier à l'ARN viral via les PRR intracellulaires (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5), ou aux protéines de surface virale via les PRR de surface cellulaire (TLR2, TLR4). Une fois cette liaison est établie, le PRR activera un certain nombre de facteurs transcriptionnels (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B), favorisant ainsi la production d'interféron type 1, de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires.

Les cytokines et les chimiokines favorisent l'hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires (neutrophiles, monocytes, lymphocytes natural killers ...), alors que les interférons stimulent l'expression des gènes ISG (interferon-stimulated genes) dans toutes les cellules avoisinantes favorisant un état antiviral généralisé, en inhibant la réplication virale.

Après un certain temps, les antigènes viraux internalisés par les cellules présentatrices d'antigène seront présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité aux cellules lymphocytaires, c'est la réponse immunitaire adaptative, qui présente aussi une source importante de cytokines circulants.

L'évasion au système immunitaire n'a pas été prouvée pour le SARS-CoV-2, cependant plusieurs virus de la famille des Coronaviridae ont élaboré des mécanismes de fuite favorisant l'inefficacité de la réponse immunitaire initiale, ce qui en résulte une amplification de la réponse inflammatoire et immunitaire et, par conséquent, une libération importante de cytokines, généralement contre-productive et qui génère autant de dégâts dans l'organisme que le virus [18].

Cette libération excessive de cytokines peut être favorisée aussi par d'autres mécanismes :

- L'angiotensine 2 qui est en excès suite à la dérégulation du système RAA, est une hormone vasoconstrictrice qui active directement les réponses pro-inflammatoires et la sécrétion de cytokines telles qu'IL-6, IL-8, TNF- α par les cellules à travers la régulation positive de NF- κ B [19].
- Ce facteur transcriptionnel pourrait également être activé par la protéine S virale, probablement à travers sa liaison au récepteur TLR4 monocyttaire, le facteur NF- κ B une fois activé déclenche la transcription des gènes codant pour l'IL-6 et TNF- α avec production importante de ces molécules [20].
- D'autre part, la protéine S active l'enzyme de conversion du TNF- α appelée TACE par la queue cytoplasmique de l'ECA2 en se liant à cette dernière. Le TACE favorise la libération de la forme soluble du TNF- α à partir de sa forme transmembranaire, augmentant ainsi le taux circulant de cette molécule [21].

D'autres hypothèses peuvent expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle de l'hémophagocytose lympho-histiocytaire secondaire HLHs, qui est un syndrome hyperinflammatoire caractérisé par une défaillance multi-organiques due à cette hypersécrétion, et qui peut être expliquée par une stimulation antigénique continue des cellules immunitaires [18].

La production incontrôlée de cytokines pro-inflammatoires est une caractéristique fréquemment rapportée chez les patients atteints de covid-19 sévère, qui provoque une violente réponse inflammatoire du système immunitaire, pouvant entraîner un syndrome de détresse respiratoire aigu voir une défaillance multi-viscérales engageant le pronostic vital [22].

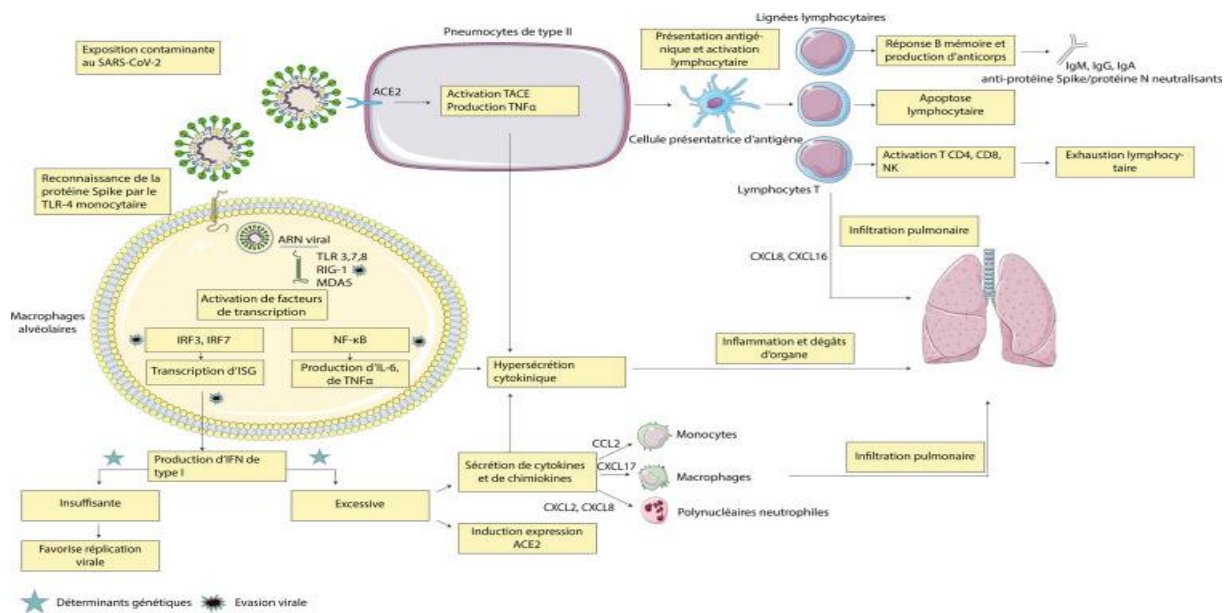


Figure 7 : Mécanisme possible du syndrome de libération de cytokines lors de l'infection par le SARS-CoV-2 [18].

3. Mécanisme de la coagulopathie du covid-19 :

Depuis le début de la pandémie de SARS-CoV-2, plusieurs données suggèrent que les patients atteints par le covid-19 surtout dans sa forme sévère présentent un risque augmenté d'évènements thrombotiques.

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est un évènement souvent retrouvé dans les hospitalisations médicales aiguës, surtout en unité de soin intensif, par l'accumulation de plusieurs facteurs comme l'alitement prolongé, l'état infectieux, les cathéters veineux centraux, la ventilation mécanique, la dialyse et l'utilisation de sédatif. En plus de ces facteurs de risque thrombotique liés aux soins intensifs, peuvent s'y ajouter d'autres facteurs relatifs au patient tel que l'âge avancé, l'obésité, le tabagisme, les maladies inflammatoires chronique, la chirurgie, cancer actif, la grossesse..... Plusieurs centres européens ont remarqué en dehors de la MTEV, la présence des thromboses du matériel d'oxygénation, du filtre d'hémodialyse, des artères ainsi que des microthrombi pulmonaire, suggérant une forte tendance thrombotique chez les patients atteints de covid-19 sévère.[23][24]

Les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer cette coagulopathie excessive ne sont pas encore bien élucidés, bien que cette coagulopathie rappelle la coagulation intravasculaire disséminée et la microangiopathie thrombotique, cependant elle présente des caractéristiques nettement distinctes de ces deux entités [25] , et il est difficile de savoir s'ils sont spécifiques au SARS-CoV-2 ou bien la conséquence de l'association de plusieurs facteurs de risques avec l'hyperinflammation et l'état infectieux . L'incidence des accidents thrombotiques veineux est clairement beaucoup plus élevée et donc on pourra se baser sur la triade de Virchow qui comporte l'hypercoagulabilité, l'altération de l'endothélium et la stase veineuse comme un modèle pour expliquer partiellement ce processus complexe [18].

3.1. Hypercoagulabilité :

Des biopsies post-mortem du poumon ont montré une atteinte vasculaire se traduisant par des microthrombi et une inflammation pariétale au niveau des structures vasculaires de différents calibre, associée à une infiltration de cellules inflammatoires de composition variable [26]. ces microthrombi formés de fibrine ainsi que le recrutement cellulaire en lien avec les phénomènes inflammatoires constituent le concept d'immuno-thrombose, formant une défense mécanique et immune tendant à limiter la dissémination virale et jouant une partie importante dans la coagulopathie du covid-19.

Le point de départ de ce mécanisme d'immuno-thrombose peut s'expliquer par L'orage cytokinique qui s'observe dans les formes graves, et qui s'accompagne d'une libération importante de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , les interleukines dont l'IL1 et IL6 et les chimiokines...ce qui aura comme conséquence un recrutement de cellules inflammatoires avec une augmentation des paramètres biologiques de l'inflammation (ferritine, fibrinogène, CRP...).

Ce processus inflammatoire brutal peut affecter l'équilibre entre la coagulation et la fibrinolyse et majorer ainsi l'hypercoagulabilité. Il a été prouvé que l'IL6 en excès favorise l'expression du facteur tissulaire par les cellules mononuclées, ce facteur est responsable de la voie extrinsèque de la coagulation, générant la thrombine qui converti le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Les cytokines favorisent aussi l'activation plaquettaire et son interaction avec l'endothélium activé [18].

Cette hypercoagulabilité est majorée par d'autres mécanismes :

- D'une part, l'inhibition des voies anticoagulantes endogènes principalement par le TNF- α et l'interleukine 1 [25].
- Et d'autre part, en affectant la fibrinolyse à travers l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1), ce dernier est le principal inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène et de l'urokinase, ces deux enzymes transforment le plasminogène en plasmine qui favorise la fibrinolyse en dégradant la fibrine.

Une des hypothèses expliquant ces taux élevés de PAI-1 est l'induction de la voie du TGF- β 1, la voie NF- κ B semble également jouer un rôle important dans la synthèse du PAI-1, et elle est considérée parmi les principales voies de signalisation impliquée dans l'immuno-thrombose en stimulant aussi l'expression de gènes pro-coagulant de l'endothélium, la libération du facteur tissulaire et l'ADN pro-coagulant à travers la NETose des neutrophiles [18].

Le déséquilibre entre la coagulation et les voies fibrinolytiques favorisé par ce mécanisme d'immuno-thrombose entraîne des lésions alvéolaires diffuses et une accumulation anormale de fibrine au niveau des espaces alvéolaires, altérant donc les échanges gazeux, ce qui participera à l'élaboration d'un SDRA sévère, une hypoxémie profonde s'installe donc et entrainera :

- D'une part une vasoconstriction réflexe avec réduction du flux sanguin.
- Et d'autre part, l'activation de la voie de signalisation des protéines HIFs (facteur inductible par l'hypoxie), qui vont stimuler la transcription de plusieurs facteurs pro-thrombotiques comme le facteur tissulaire et le PAI-1, majorant ainsi cette hypercoagulabilité [27].

En plus de l'immuno-thrombose et de l'hypoxie, d'autres facteurs peuvent majorer ce processus tel que la présence d'anticoagulants lupiques circulant (ACC) déjà rapporté dans certaines cohortes mais sans qu'un lien formel n'ait pu être établi. Cet anticoagulant dont la terminologie est trompeuse, est en fait un anticorps prothrombotique qui se lie aux phospholipides et aux protéines des membranes cellulaires, retrouvés dans plusieurs pathologies inflammatoire, infectieux ou auto-immune, suite à l'exposition des phospholipides membranaires après au moins une destruction partielle de celle-ci [28].

3.2. L'agression endothéliale :

L'atteinte virale directe et celle médiée par la voie du complément représentent les facteurs essentiels dans l'agression endothéliale.

Varga et al ont publié un certain nombre de nécropsies montrant la présence des inclusions virales au niveaux des cellules endothéliales pulmonaires, hépatiques, rénales et cardiaques, associées à une endothéliite. Ces résultats sont logiques puisque le virus utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 comme récepteur, et que ce dernier est bien exprimé à la surface des cellules endothéliale, expliquant l'implication directe du virus dans cette dysfonction endothéliale.

L'implication du complément a également été prouvé, en effet chez 5 patients présentant un SDRA avec des lésions cutanées, on a réalisé des prélèvements avec une analyse histologique, ce qui a montré la présence des dépôts de C4d, C5b-9 et MASP2 au niveau des cellules endothéliale, suspectant une éventuelle agression endothéliale par le complexe d'attaque membranaire.

Des concentrations très importantes du facteur de von willebrand ont été documentées chez des patients covid-19 en USI, ce qui plaide en faveur d'une lésion endothéliale importante, étant donné que ce facteur est synthétisé en grande partie par les cellules endothéliales.

Cette dysfonction endothéliale entrainera des anomalies microcirculatoires en modifiant l'équilibre du lit vasculaire vers plus de vasoconstriction favorisant ainsi l'inflammation, l'ischémie, l'œdème, et un état pro-coagulant systémique [18] [28].

3.3. La stase veineuse :

Chez les patients présentant un SDRA, l'application de niveaux élevés de PEEP lors de la ventilation mécanique, entraine une augmentation de la pression intrathoracique, favorisant la diminution de la perfusion intra-pulmonaire, qui en plus du protocole de réduction des apports hydrosodés seraient en faveur d'une éventuelle stase intra-pulmonaire favorisant la génération de thromboses [18].

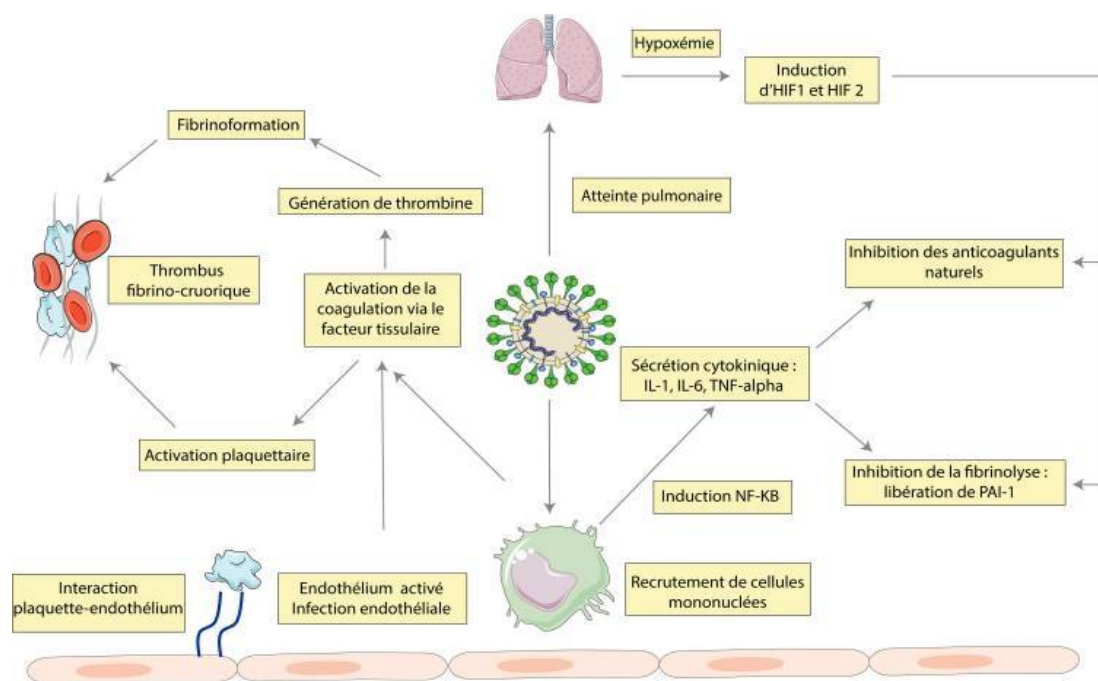


Figure 8 : Mécanisme éventuelle de la coagulopathie lors de l'infection par le SARS-CoV-2 [18].

En conclusion : La COVID-19 est donc une maladie complexe, qui fait intervenir des phases virales, inflammatoire et thrombotique. La diversité et l'expression répandue dans l'organisme des récepteurs permettant la pénétration virale, semble expliquer la variété des tableaux cliniques, alors que les réactions immuno-inflammatoires ainsi que les troubles de la coagulation, expliquent surtout l'aggravation de la pneumonie, et l'éventuelle évolution vers une défaillance multi-organiques, constatée dans les formes sévères de l'infection.



Diagnostic

L'infection par le SARS-CoV-2 peut se traduire par un faisceau d'arguments cliniques et/ou biologiques et/ou radiologiques dont l'intérêt, peut être à la fois diagnostique et pronostic.

Cependant l'examen virologique, soit direct en utilisant des techniques de biologie moléculaire comme l'amplification génique (RT-PCR), ou indirect en se basant sur les tests sérologiques, reste le seul moyen pour confirmer le diagnostic.

1. Signes cliniques :

L'infection par le SARS-CoV-2 entraîne une maladie principalement respiratoire, cependant elle peut se traduire comme une maladie inflammatoire, entraîner des thromboses et provoquer des atteintes digestives, cardiaques, neurologiques, oculaires et cutanées. Cette infection semble évoluer en trois phases :

❖ **Une phase d'incubation** : dont La durée médiane est estimée à 4 jours, dans d'autres études elle était de 5 jours avec un intervalle allant de 2 à 14 jours, mais la plupart des patients présentent des symptômes dans les 12 jours suivant le contagé. Les formes asymptomatiques ne sont pas rares. Cependant la période d'incubation et les personnes asymptomatiques représentent une source de contamination importante [29].

❖ **Une phase symptomatique** : qui se manifeste essentiellement par des signes généraux, respiratoires et parfois des signes digestifs, qui sont polymorphes et non spécifiques avec une présentation clinique similaire à celle de l'infection par les autres coronavirus (SARS-CoV-1 et MERS-CoV) et le virus de la grippe. cependant des scientifiques de l'université de Californie ont signalé un ordre de symptômes initiaux dans la covid-19 permettant de la distinguer de ces infections ,le modèle de progression des symptômes le plus probable pour le SARS-CoV-2 est

la fièvre puis la toux alors que les nausées et vomissements précèdent généralement la diarrhée [**fièvre-toux-nausées/vomissements-diarrhée**] , ce modèle est identique à celui des autres coronavirus sauf pour les deux derniers symptômes qui sont inversés [**fièvre-toux-diarrhée-nausées/vomissements**] , et il est identique à celui de la grippe sauf que l'ordre des deux premiers symptômes est inversés [**toux-fièvre-nausées/vomissement-diarrhée**] , suggérant que la fièvre est le symptôme initial le plus probable pour les coronavirus alors que s'était la toux pour la grippe [30].

❖ **Une phase d'aggravation** : en particulier chez les sujets âgés et ceux qui présentent des comorbidités (diabète , maladies cardio-vasculaires et leurs facteurs de risques , maladies cérébrovasculaires , obésité , le cancer et les pathologies du système nerveux , endocrinien , digestif et respiratoire) , qui vont développer un SDRA dans un délai moyen de 7 jours après les premiers symptômes, généralement contemporain avec l'orage cytokinique , suivi éventuellement d'un choc septique avec un dysfonctionnement de la coagulation provoquant une défaillance multi-viscérale engageant le pronostic vital [29] .

1.1. Manifestations respiratoires :

Le covid-19 se manifeste le plus souvent sous forme d'une infection respiratoire aiguë qui se traduit sur le plan clinique par une fièvre, toux et dyspnée, ces signes sont les plus fréquemment cités dans les publications et sont initialement listés comme évocateurs de covid-19, mais ils ne sont pas spécifiques. Une étude portant sur 139 patients hospitalisés à Wuhan a permis d'analyser les signes cliniques les plus fréquents au début de l'infection, qui sont principalement des signes généraux et respiratoires, et ils l'ont classé selon un pourcentage de fréquence décroissant représentés par le tableau suivant [31] :

Signe	Fréquence
Fièvre	99%
Asthénie	70%
Toux sèche	59%
Anorexie	40%
Myalgies	35%
Dyspnée	31%
Expectorations	27%

Tableau I : Montrant la fréquence des signes cliniques rapportés par les patients durant l'infection par le SARS-CoV-2 [31].

La plupart des personnes développent des symptômes respiratoires bénins jusqu'à une pneumonie légère voir modérée, qui peut en présence de certains facteurs de risques s'aggraver vers un SDRA, bien qu'il réponde à la définition américano-européenne, le syndrome de détresse respiratoire aigu durant le covid-19 présente une forme atypique dont la principale caractéristique est la discordance entre une compliance pulmonaire relativement bien conservée et la sévérité de l'hypoxémie pratiquement jamais observé dans des SDRA d'autres étiologies.

En se basant sur le type de la compliance pulmonaire, Gattinoni et al ont classer les patients souffrant de SDRA en deux profils :

- **Profil L (low élastance) :** avec une compliance pulmonaire normal permettant de conserver un volume aéré significatif et donc un potentiel de recrutement alvéolaire faible voir absent. la TDM de ce profil se traduit par des infiltrats interstitiels périphériques sans volumineuses condensations alvéolaires.

- **Profil H (high élastance) :** avec une compliance pulmonaire altérée, l'aération pulmonaire est diminuée et donc on aura un potentiel de recrutement alvéolaire élevé. La TDM de ce profil se traduit par des condensations alvéolaires associées aux infiltrats interstitiels.

Dans les formes sévères le risque thrombotique est très important, et la survenue d'une embolie pulmonaire lors de l'évolution entrainera une aggravation de la détresse respiratoire et de l'hypoxémie, en altérant les rapports ventilation/perfusion d'une part, et en compliquant les conditions de ventilation par la survenue d'une éventuelle hypertension artérielle pulmonaire d'autre part. par ailleurs cette HTAP augmente la post charge du ventricule droit, source d'une éventuelle insuffisance cardiaque droite, entrainant une chute du débit cardiaque qui va encore aggraver considérablement cette hypoxémie [32].

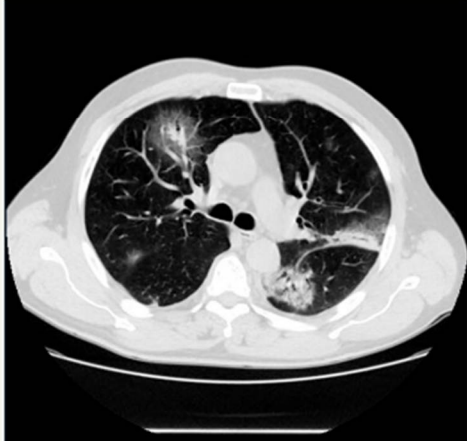

Phénotype	L	H
Compliance	normale	élevée
VA/Q	bas	augmenté
Masse pulmonaire	basse	élevée
Recrutement alvéolaire	faible	élevé
Scanner thoracique		

Tableau II : Montrant les différentes caractéristiques des deux profils L ET H ainsi que leur aspect scanographique [31].

1.2. Manifestation oto-rhino-laryngé :

Des signes ORL telles que les céphalées, rhinorrhées et maux de gorge ont été progressivement rapportés depuis le début de la pandémie. Toutefois, les plaintes ORL majeures du covid-19 et qui ont attiré l'attention des auteurs étaient l'anosmie et la dysgueusie.

L'association possible entre l'infection par le SARS-CoV-2 et ces deux plaintes a été d'abord révélée par des médecins iraniens, qui ont remarqué une véritable épidémie de l'anosmie en parallèle au développement de la pandémie du covid-19. Par la suite, cela a également été rapporté en Italie, aux Royaume-Unis, en France et en Allemagne. Enfin une étude européenne a montré que près de 80% des patients covid-19 présentent une anosmie.

Il est bien connu que la plupart des infections des voies respiratoires supérieures s'accompagnent fréquemment d'une diminution aiguë de l'odorat. Cependant en cas de rhume commun, les plaintes rhinologiques telle que la rhinorrhée et l'obstruction nasale sont souvent au premier plan. Par contre plusieurs études ont montré que l'anosmie liée au covid-19 est rarement associée à d'autres plaintes rhinologiques, en plus l'anosmie semble survenir de manière précoce, brutale et plus sévère chez les patients covid-19 que chez les patients qui présentent un rhume commun.

Par ailleurs étant donné que l'odorat diminue progressivement avec l'âge, il est donc possible que les patients les plus âgés n'aient pas noté cette perte olfactive, ce qui peut expliquer la fréquence nettement élevée de ces troubles chez les patients les plus jeunes.

D'autre part, plusieurs études montrent que les troubles olfactifs se voient dans les formes non graves de la maladie et seraient plus fréquents chez les patients non hospitalisés, et plusieurs auteurs suggèrent que le covid-19 pourrait se traduire sur le plan clinique par une anosmie isolée, les patients anosmiques pourraient donc être des porteurs asymptomatiques de SARS-CoV-2 et contribuer ainsi à sa propagation rapide.

Donc toute anosmie brutale et isolée est une covid-19 jusqu' à preuve du contraire en période épidémique.

La plupart des études rapportent que les patients covid-19 présentent des troubles olfactifs et/ou gustatifs. Il faut cependant rappeler qu'il existe au sein de la population une confusion entre l'odorat et le goût. En effet, lors des consultations spécialisées d'odorat, la plupart des patients décrivent une anosmie associée à une agueusie. Néanmoins, après une évaluation objective, on a constaté que la majorité d'entre eux présentent seulement un trouble olfactif sans atteinte associée du goût. Cela s'explique par le fait que la flaveur et l'arôme des aliments sont déterminés surtout par l'odorat rétro nasal et que les molécules aromatiques ou odorantes provenant de la cavité buccale remontent vers le rhinopharynx puis vers la fente nasale qui est la zone fonctionnelle de l'olfaction. Le goût quant à lui intervient uniquement dans la perception des cinq saveurs de base : le salé, le sucré, l'acide, l'amer et l'umami [33].

Plusieurs mécanismes peuvent potentiellement expliquer cette anosmie liée au covid-19. A la différence des autres anosmies infectieuses, celle liée au covid-19 est indépendante de la congestion nasale. En effet plusieurs études ont montré que la NRP-1 est fortement exprimé dans l'épithélium et le bulbe olfactif, et dans presque tous les types de cellules impliquées dans les voies

nasales. Cette forte expression de NRP-1 donne un chemin direct au SARS-CoV-2 pour entrer dans ces cellules et perturber l'olfaction, et qui peut être aussi une des voies éventuelles d'infiltration vers le système nerveux centrale, expliquant ainsi les manifestations neurologiques qu'on peut avoir durant l'évolution de la maladie [13].

1.3. Manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques durant la covid-19 peuvent être inaugurales ou évolutives. Dans l'étude de Mao et al portant sur 214 patients covid-19, 78 (36 %) parmi eux ont présenté des manifestations neurologiques.

Les patients ayant ces signes neurologiques présentaient une forme plus sévère de la covid-19, étaient plus âgés et ils avaient plus de comorbidités par rapport aux autres patients, en particulier l'hypertension artérielle [34].

Ces manifestations peuvent être centrale ou périphérique, et elles sont résumés dans le tableau publié par Ahmed et al dans le journal of Clinical neuroscience [35] :

Site	Manifestations et complications
Système nerveux central	Vertiges
	Mal de tête
	Maladie cérébrovasculaire aiguë
	Une altération de la conscience
	Myélite transversale
	Encéphalopathie hémorragique nécrosante aiguë
	Encéphalopathie
	Encéphalite
	Épilepsie
	Ataxie
Système nerveux périphérique	Hypogousie
	Hyposmie,
	Néuralgie
	Syndrome de Guillian Barre
	Blessure du muscle squelettique

Tableau III : Manifestations et complications neurologiques du covid-19 classées en atteinte périphérique et centrale [35].

Par ailleurs, le tropisme neurologique viral et les troubles qui en résulte peuvent favoriser le dysfonctionnement des centres respiratoires du tronc cérébrale, aggravant ainsi le SDRA en particulier dans les formes sévères de la maladie ou ces deux entités sont souvent présent (atteinte neurologique et SDRA) [36].

1.4. Manifestation cardio-vasculaire :

L'impact des infections virales sur le système cardio-vasculaire est connu depuis longtemps en particulier lors des infections respiratoires aiguës grippales [37], les coronavirus sont aussi connus pour attaquer ce système. Plusieurs

médecins chinois et européens ont démontré qu'en plus des manifestations respiratoires, certains patients peuvent développer des troubles cardio-vasculaires parfois grave sous forme de myocardite aiguë, d'arythmie et éventuellement un syndrome coronarien aigu, qui peuvent entraîner une insuffisance cardiaque, un état de choc, voir un arrêt cardiaque dans les formes sévères [38].

Le SARS-CoV-2 semble avoir un double impact cardio-vasculaire, d'une part l'infection sera plus grave si le malade présente des comorbidités cardio-vasculaires, et d'autre part le virus peut entraîner des lésions cardio-vasculaires engageant le pronostic vital [39], cependant il est difficile de faire la part entre les patients sains qui vont développer des complications cardiovasculaires et ceux déjà cardiaques qui vont plutôt décompenser leurs pathologies lors de l'infection.

Les atteintes cardio-vasculaires peuvent se traduire sur le plan clinique par des douleurs thoraciques et des palpitations, mais il est difficile de lier toutes les douleurs thoraciques à des atteintes myocardiques plutôt que pulmonaires, d'autre part le syndrome coronarien aiguë peut se présenter d'une manière similaire avec de la dyspnée, qui est un symptôme cardinal de l'infection et de l'atteinte pulmonaire, ce qui rend le diagnostic un peu difficile.

Par ailleurs ces atteintes cardiaques peuvent se traduire soit par une élévation isolée des marqueurs biologiques tels que la troponine (sans être exclusif d'une atteinte cardiaque aiguë puisqu'elle s'élève aussi dans l'insuffisance rénale qu'on rencontre souvent chez les patients admis aux soins intensifs), soit par des lésions structurales bien identifiées par les examens complémentaires.

D'après ces données, la recommandation principale est de pousser les bilans cardiologiques en présence de douleurs thoraciques suspectes avec des anomalies de l'ECG et / ou la présence de signes échographiques, par contre une élévation isolée des marqueurs biologiques du dommage cardiaque n'est pas une indication formelle pour réaliser des actes invasifs et c'est le contexte clinique qui tranche dans une telle décision [38].

- *Myocardite :*

Direct via le récepteur de l'ECA2, qui s'exprime fortement au niveau des cellules myocardiques, déjà prouvé pour le SARS-CoV-1 par l'étude d'Oudit qui a montré la présence d'ARN viral dans 35% des cœurs humains autopsiés durant l'épidémie du SRAS à Toronto.

Indirect par infarctus, soit de *type 1* (secondaire à la rupture de la plaque d'athérome favorisée par l'infection virale comme pour la grippe), ou de *type 2* (secondaire à un déséquilibre entre les besoins et les apports myocardiques en oxygène due à l'insuffisance respiratoire, tempête des cytokines) [39].

- *Arythmie cardiaque :*

Bien que les troubles du rythme ne soient pas au premier plan lors de l'infection par le SARS-CoV-2, plusieurs études ont révélé le potentiel arythmogène de cette maladie.

Les troubles du rythme sont généralement supraventriculaires (fibrillation auriculaire, flutter), mais peuvent également être ventriculaire sous forme de tachycardie voire une fibrillation ventriculaire engageant le pronostic vital.

La présence d'arythmie est corrélée à la gravité de la maladie et Les palpitations étaient signalées comme le symptôme initial révélant cette arythmie.

Ces troubles de rythmes sont multifactoriels et plusieurs mécanismes peuvent être impliqués :

- Facteurs inflammatoires avec survenue de myocardite et l'orage cytokinique,
- Facteurs respiratoires tel que l'hypoxie,
- Troubles hydroélectrolytiques souvent secondaire à l'atteinte rénale et au sepsis,
- Facteurs médicamenteux concernant les médicaments proposés pour le traitement du covid-19 et dont certains favorisent l'allongement de l'intervalle QT tel que lopinavir, ritonavir, hydroxychloroquine et l'azithromycine [40].

Une myocardite fulminante, un SCA, une arythmie rapide non contrôlée, peuvent entraîner, favoriser ou accompagner le développement d'un choc cardiogénique, dont l'origine exact est difficile à identifier surtout dans un contexte infectieux. Cependant l'échographie cardiaque, l'ECG ainsi que le monitoring hémodynamique invasifs restent des éléments de valeur qui aident à poser le diagnostic du choc cardiogénique [38].

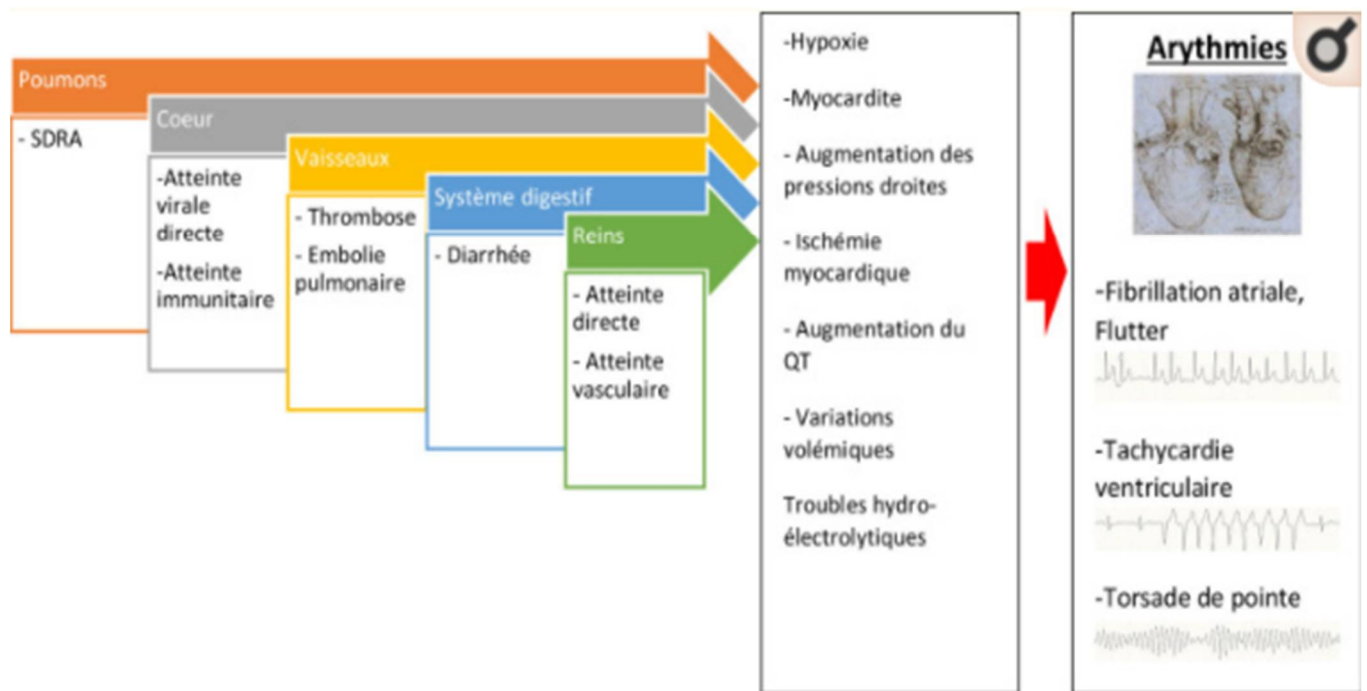


Figure 9 : Principaux mécanismes impliqués dans l'arythmie rencontrés durant le covid-19 [40].

En fin les atteintes cardiovasculaires et les défaillances multi-viscérales constatées dans les formes sévères de la maladie semblent sans aucun lien apparent avec la pneumonie initiale. En effet l'action directe du SARS-CoV-2 à travers son récepteurs ECA2 qui est largement exprimé dans l'endothélium vasculaire, serait responsable d'une inflammation vasculaire systémique entraînant des atteintes cérébrales, pulmonaires, myocardiques, digestives ou rénales.

Les patients souffrant d'hypertension artérielle, de diabète ou de maladie cardio-vasculaires, qui partagent en commun une fonction endothéliale réduite avec un lit vasculaire altéré, présentaient donc un risque plus important de développer cette défaillance multi-organiques [41].

1.5. Manifestations digestives :

Certaines équipes médicales ont isolé l'ARN viral du SARS-CoV-2 à partir des selles de malades covid-19, ce constat ne serait pas tout à fait inattendu puisqu' on sait déjà que le SARS-CoV-1 et le MERS ont également été isolés à partir des selles des patients malades à l'époque.

Durant les premières semaines de l'épidémie en chine, les médecins ont pu constater une manifestation digestive légers chez les premiers malades à type de diarrhée, nausées /vomissements, anorexie et des douleurs abdominales. Aux Etats-Unis, le premier patient covid-19 positif a présenté des nausées et des vomissements deux jours avant son hospitalisation, et il a développé des douleurs abdominales avec une diarrhée le lendemain, par la suite l'ARN viral a été isolé de ses selles et de ses échantillons respiratoires [42].

Les manifestations digestives les plus fréquemment rapportées sont : diarrhée, nausées et vomissements. Leur fréquence est très variable d'une série d'étude à l'autre. Le tableau suivant (tableau IV) résume l'ensemble de ces données.

Covid-19	Nombre	Diarrhée	Nausée	Vomissement	Douleur abdominal
Chen N et al [4]	99	2(2%)	1 (1%)	1(1%)	-
Guan W et al [3]	1099	42 (3.8%)	55 (5%)	55 (5%)	-
Huang C et al [5]	38	1 (2.6%)	-	-	-
Liu K et al [6]	137	11 (8%)	-	-	-
Lu X et al [7]	171	15 (8.8%)	-	11 (6.4%)	-
Shi H et al [8]	81	3(3.7%)	-	4 (4,9%)	-
Wang D et al [9]	138	14 (10.1%)	14 (10.1%)	5(3.6%)	3 (2.2%)
Xiao F et al [1]	73	26 (35.6%)	-	-	-
Xu XW et al [10]	62	3 (4.8%)	-	-	-
Yang X et al [11]	52	-	-	2 (3.8%)	-
Zhang JJ et al [13]	139	18 (12.9%)	24 (17.3%)	7 (5%)	8(5.8%)
Zhou F et al	141	9 (4.7%)	7 (3.7%)	7 (3.7%)	-

Tableau IV : Montrant la variabilité de la fréquence des symptômes gastro-intestinaux chez les malades covid-19 dans les différentes séries d'études [43-54].

Chez certains patients le tableau clinique peut se traduire uniquement par des symptômes gastro-intestinaux, en effet dans la série de Luo et al comportant 1141 cas de covid-19, 183 patients (16%) présentaient uniquement des signes gastro-intestinaux, l'anorexie était le symptôme le plus fréquent, suivie de nausées/vomissements qui surviennent dans environ 66 % de cas, alors que La diarrhée et les douleurs abdominales n'étaient présents que chez 37% et 25% des patients, respectivement [55].

Il est important que les cliniciens sachent que le COVID-19 peut présenter des symptômes principalement gastro-intestinaux. Cette symptomatologie peut être inaugurale précédant l'apparition des signes respiratoires, survenir lors de l'évolution, ou être la seule forme de présentation de la maladie.

1.6. Manifestations ophtalmologiques :

Dans une série de cas comprenant 38 patients covid-19 réalisée par Wu et al et publié dans le JAMA le 31 mars 2020, 12 patients (36.6% des cas) ont présenté des manifestations oculaires compatible avec une conjonctivite comportant une hyperémie conjonctivale, un chémosis, une épiphora et un écoulement muqueux.

Parmi ces patients, deux avaient un RT-PCR positifs pour le SARS-CoV-2 réalisé à partir d'écouvillons conjonctivaux et nasopharyngés. Le virus est présent dans les larmes.

D'autres part, des modifications significatifs concernant les valeurs des tests sanguins sont apparus chez les patients qui présentent ces manifestations.

Ces anomalies oculaires traduisent donc une forme systémique sévère de la maladie [56].

1.7. Manifestations dermatologiques :

Malgré les cas émergents dans la littérature, les manifestations cutanées provoqués par le SARS-CoV-2 sont considérées comme des présentations peu fréquentes du covid-19, et aucun lien de causalité n'a, à ce jour, pu être formellement démontré.

Ces manifestations peuvent être classées en 4 groupes :

- Des éruptions classiquement virales, ces éruptions sont en effet connues pour être associées à des infections virales, et qui sont induites par la réponse immunitaire aux nucléotides viraux (exanthème, urticaire, érythème polymorphe).
- Des lésions cutanées secondaires aux répercussions systémiques du SARS-CoV-2, en particulier la vascularite et la vasculopathie thrombotique, et qui se traduisent sur le plan clinique sous formes de lésions acro-ischémiques, observées dans les formes graves de la maladie.
- Des éruptions cutanées médicamenteuse, surtout pour les médicaments anti-infectieux prescrits dans le protocole thérapeutique du covid-19, et qui peuvent entraîner des réactions cutanées secondaires, à tout moment de l'évolution de la maladie.
- Des éruptions cutanées telles que les engelures qui peuvent être une conséquence indirecte de la pandémie COVID-19 et des mesures de confinement [57].



Figure 10 : Montrant les différentes manifestations cutanées associées au covid-19. Exanthème maculeux ou maculo-papuleux (A B) ; urticaire (C) ; érythème polymorphe (D) ; éruption a type de varicelle (E, F) [57].



Figure 11 : Montrant des Lésions à type d'engelures (A, B, C, D) ; et des Lésions acro-ischémiques micro-thrombotiques (E, F, G, H) [57].

Conclusion : La liste des signes cliniques rapportés n'est pas exhaustive, et Les symptômes cliniques liées à l'infection par le SARS-CoV-2 sont très polymorphes et multi-systémiques, dépassant largement le cadre nosologique respiratoire. Certaines conditions médicales et l'âge, sont considérés comme des facteurs de risque associés à la forme sévère de la maladie, ainsi de nombreux enfants infectés restent asymptomatiques ou souffrent d'une forme légère voir modérée, alors que chez les adultes le risque de développer une forme sévère de la COVID-19 augmente avec l'âge.

2. Signes biologiques :

Selon les données disponibles actuellement, plusieurs paramètres biologiques sont perturbés chez les patients atteints de la covid-19, surtout pour ceux nécessitant une hospitalisation.

Certaines anomalies biologiques sont même associées à une évolution défavorable de la maladie, une admission aux USI ou encore à un taux de mortalité accru.

Certains bilans biologiques permettent une stratification du risque pour le pronostic, et pourraient permettre l'adaptation et l'orientation de la prise en charge thérapeutique en fonction des risques de complications.

Ainsi ces modifications biologiques peuvent prendre l'aspect d'un profil hématologique et/ou inflammatoire [58].

2.1. Anomalies hématologiques :

On distingue les anomalies concernant l'hémogramme et ceux affectant le bilan d'hémostase.

2.1.1. Numération de la formule sanguine (NFS) :

La numération formule sanguine permet une appréciation quantitative des différentes cellules sanguines, elle fournit également des informations importantes sur l'état du système immunitaire et sur l'état de santé globale. La numération différentielle quant à elle, permet à l'aide d'un frottis sanguin, une évaluation plutôt qualitative de ces cellules, qu'on demande souvent lorsque les résultats de la numération formule sanguine sont anormaux ou équivoque.

Selon les différents consensus et protocole médicaux consultés, NFS fait partie des analyses de routine suggérées. Certains établissements chinois recommandent une attention particulière lorsque la valeur absolue des lymphocytes est diminuée significativement, avec un contrôle fréquent des paramètres sanguins. Alors que les établissements hospitaliers aux Etats-Unis, recommandent la réalisation d'une numération formule sanguine avec un frottis sanguin lors d'une première visite à l'urgence et d'une manière quotidienne chez les patients hospitalisés aux soins intensifs.

D'après plusieurs études scientifiques, dont la majorité ont été menée en Europe et en chine, plusieurs anomalies de la formule sanguine telle qu'une leucocytose, neutrophilie, lymphopénie, et éventuellement une thrombocytopénie, ont été observés chez les patients hospitalisés atteints de la covid-19.

Le recours à l'hémogramme est donc pertinent chez les patients covid-19 positifs qui nécessitent d'être hospitalisés, et devrait se faire de manière routinière lorsque le patient se présente aux urgences. C'est l'examen le plus disponible, le plus efficace et le plus économique [58].

2.1.1.1. Les leucocytes :

Le nombre de leucocytes peut être normal, réduit ou augmenté. Au cours de la phase précoce du COVID-19, la plupart des patients présentent une numération leucocytaire normale. Dans les stades ultérieurs, une leucopénie ou une leucocytose peut survenir bien que la leucopénie ait été plus fréquemment rapportée.

Une étude réalisée par Guan et al., concernant 1099 patients atteints de Covid-19 confirmé en laboratoire de 552 hôpitaux dans 30 provinces en chine, une leucopénie a été observée dans 33,7% vs une leucocytose chez 5,9% [22].

2.1.1.2. Les lymphocytes :

Les lymphocytes sont des cellules qui jouent un rôle fondamental dans le système immunitaire adaptative (lymphocyte B et T), et inné (lymphocyte NK). Ainsi toute anomalie lymphocytaire quantitative et/ou qualitative, aura un impact important sur la réponse immunitaire. Sur la numération formule sanguine, le taux normal de lymphocytes est compris généralement entre 1500 et 4000 éléments /mm³ soit $1.5 \text{ à } 4 \times 10^9$ éléments / L.

Les infections virales sont souvent associées à des anomalies de la lignée lymphocytaire [59]. Ces anomalies peuvent être un élément d'orientation diagnostic ou pronostic pour certaines infections.

Ainsi durant la pandémie de grippe porcine (H1N1) (avril et mai 2009), la lymphopénie relative était un marqueur du H1N1 et pourrait donc également être utilisée pour prioriser le test PCR H1N1, comme pour la grippe A ou la lymphopénie relative était un résultat de laboratoire précoce et fiable pour poser le diagnostic [60].

D'autre part, il a été démontré durant l'épidémie du SRAS en 2003, que la lymphopénie est une partie importante de l'infection par le SARS-CoV-1, et que le nombre de lymphocytes peut être utile pour prédire la gravité et l'évolution clinique [61].

Durant la pandémie du covid-19, plusieurs méta-analyses combinant les résultats d'une série d'études indépendantes, ont montré que La lymphopénie fait partie des signes hématologiques les plus fréquemment rencontrés durant le covid-19, presque constante chez les patients hospitalisés, avec une réduction significative dans les formes sévères :

- Une méta-analyses publiée par Zhao Q et al, combinant les résultats de 13 séries d'études sur covid-19 du décembre 2019 au 22 mars 2020, et comportant un nombre total de cas de l'ordre de 2282, a montré que les patients atteints de COVID-19 sévère présentaient une réduction du nombre de lymphocytes par rapport au groupe COVID-19 non sévère, La présence d'une lymphopénie était associée à un risque important de COVID-19 sévère [62].

- Une méta-analyses publiée par Huang W et al, combinant les résultats de 20 séries d'études comprenant un total de 3017 cas, a montré une réduction statistiquement significative du nombre de cellules T CD4 +, de cellules T CD8 +, de cellules B, de cellules NK et de cellules lymphocytaires totales chez les patients atteints de la maladie COVID-19 sévère / critique par rapport à la maladie légère / modérée [63].

- Une autre méta-analyses publiée par Rodriguez et al comportant 8 études et portant sur 511 patients a montré la présence de lymphopénie chez 43.1% des patients [64].

Ces lymphopénies ont été rapportées par plusieurs autres auteurs, et sont associées dans différentes régions du monde, à la nécessité d'une hospitalisation voire une admission aux soins intensifs suite au développement du SRAS. Le tableau 5 établi par Terpos et al, résume les principaux résultats d'études réalisées par ces auteurs :

Premier auteur et année :	Région :	Période d'étude :	Taille de l'échantillon :	Catégorisation des facteurs hématologiques :	Principales constatations :
Guan (2020)	552 hôpitaux dans 30 provinces, régions autonomes et municipalités de Chine continentale.	11 décembre 2019-31 janvier 2020	1099	Lymphocytopénie : numération lymphocytaire inférieure à 1500 cellules / mm ³	Une Lymphocytopénie était présente chez 83,2% des patients à l'admission. 92,6% (50/54) des patients avec le critère principal composite (admission en unité de soins intensifs, utilisation de la ventilation mécanique ou décès) présentaient une Lymphocytopénie vs 82,5% (681/825) des patients sans critère principal. Les cas graves ont présenté une Lymphocytopénie plus fréquemment (96,1%, 147/153) que les cas non graves (80,4%, 584/726).
Huang (2020)	Hôpital Jinyintan, Wuhan, Chine.	Du 16 décembre 2019 au 2 janvier 2020	41	Faible nombre de lymphocytes <1,0 × 10 ⁹ lymphocytes par litre.	85% (11/13) des patients nécessitant des soins en USI présentaient un faible nombre de lymphocytes contre 54% (15/28) des patients qui n'avaient pas besoin de soins en USI.
Wang (2020)	Hôpital Zhongnan, Wuhan, Chine	1er janvier au 3 février 2020	138	Lymphocytes traités comme une variable continue, x10 ⁹ par litre	Cas de soins intensifs présentés avec un nombre de lymphocytes inférieur par rapport aux cas non- USI. Une diminution longitudinale a été notée chez les non-survivants.

Wu (2020)	Hôpital Jinyintan, Wuhan, Chine	Du 25 décembre 2019 au 13 février 2020	201	Lymphocytes traités comme une variable continue, $\times 10^9 / \text{ml}$ dans un modèle de régression de Cox bivarié	Un nombre inférieur de lymphocytes était associé au développement du SDRA
Jeune (2020)	Quatre hôpitaux à Singapour	23 janvier au 3 février 2020	18	Lymphocytes traités comme une variable continue, $\times 10^9$ par L ; la lymphopénie était définie comme $< 1,1 \times 10^9 / \text{L}$.	Une lymphopénie était présente chez 7 des 16 patients (39%). Le nombre médian de lymphocytes était de 1,1 chez les patients qui nécessitaient un supplément d'O ₂ et de 1,2 chez ceux qui n'en avaient pas.
Fan (2020)	Centre national des maladies infectieuses, Singapour	23 janvier au 28 février 2020	69	Lymphopénie, numération lymphocytaire $< 0,5 \times 10^9 / \text{L}$.	Lymphopénie à l'admission (4/9 des patients en USI vs 1/58 patients non-USI) et lymphopénie au nadir pendant le séjour à l'hôpital (7/9 des patients en USI vs 1/58 patients non-USI) étaient associés au besoin de soins intensifs.
Yang (2020)	Hôpital Jinyintan, Wuhan, Chine	Du 24 décembre 2019 au 9 février 2020	52 patients gravement malades	Lymphocytes traités comme une variable continue ($\times 10^9 / \text{L}$) ; Lymphocytopenie présentée mais non définie	Une Lymphocytopenie est survenue chez 44 (85%) des patients gravement malades, sans différence significative entre les survivants et les non survivants. Une différence numérique dans le nombre de lymphocytes a été notée chez les non-survivants par rapport aux survivants (0,62 vs 0,74).
Zhou (2020)	Hôpital Jinyintan et hôpital pulmonaire de Wuhan, Wuhan, Chine	Du 25 décembre 2019 au 31 janvier 2020	191	Nombre de lymphocytes traités comme une variable continue ($\times 10^9 / \text{L}$) dans un modèle de régression logistique multivariée	Un nombre plus faible de lymphocytes était associé à une probabilité plus élevée de décès lors de l'analyse univariée. Lors de l'analyse multivariée, le résultat a perdu de sa signification

Arentz (2020)	Evergreen Hospital, État de Washington, États-Unis	20 février 2020, au 5 mars 2020	21 patients en soins intensifs	Faible nombre de lymphocytes (moins de 1000 cellules / μ L)	Un faible nombre de lymphocytes a été noté chez 14/21 (67%) des patients gravement malades.
Bhatraju (2020)	Région de Seattle, État de Washington, États-Unis	Du 24 février 2020 au 9 mars 2020	24 patients en soins intensifs	Numération lymphocytaire présentée comme une variable continue ; la définition de la Lymphocytopénie n'a pas été fournie	La Lymphocytopénie était fréquente (75% des patients), avec un nombre médian de lymphocytes de 720 par mm
Fauve (2020)	Hôpital général de la commande du théâtre central, Wuhan, Chine	Non reporté	90 patients de la cohorte de validation	Lymphocytes à deux moments : jour 10 à 12 à partir de l'apparition des symptômes ($> 20\%$ ou $<20\%$) et jour 17 à 19 ($> 20\%$, 5 à 20% et $<5\%$).	Les lymphocytes $<20\%$ aux jours 10 à 12 signalent une maladie pré - sévère et les lymphocytes $<5\%$ aux jours 17 à 19 indiquent une maladie grave.

Tableau V : Études et principaux résultats concernant la numération lymphocytaire chez les patients atteints de Covid-19 [65].

Ces différents types d'études montrent que La lymphopénie est une partie importante du COVID-19 sévère, et un nombre de lymphocytes inférieur à $1,5 \times 10^9 / L$ peut être utile pour prédire la gravité des résultats cliniques.

Cette lymphopénie une fois installée peut prendre plusieurs aspects évolutifs, Li Tan et al en résumant tous les décès et les cas guéris dans leur hôpital à Wuhan, ont établi un modèle Time-LYM% représenté sous forme d'une courbe (figure12), dont l'intérêt était à la fois la classification des maladies et la prédiction du pronostic (figure 13), ce modèle concerne les patients qui ont un pourcentage de lymphocytes variable après et durant l'infection par le Sars-CoV-2.

1-er moment (TLM-1) de 10 à 12 jours après le début de la symptomatologie :

- Les patients avec un pourcentage de lymphocytes $> 20\%$ sont classés comme de type modéré et peuvent récupérer rapidement.
- Les patients avec un pourcentage de lymphocytes $<20\%$ sont initialement classés comme de type sévère.

2-ème moment (TLM-2) de 17 à 19 jours après le début de la symptomatologie :

- Les patients avec un pourcentage de lymphocytes $> 20\%$ sont en convalescence.
- Les patients avec un pourcentage de lymphocytes $5\% < \text{LYM}\% < 20\%$ sont toujours en danger et nécessitent une surveillance.
- Les patients avec un pourcentage de lymphocytes $<5\%$ deviennent gravement malades avec un taux de mortalité élevé et nécessitent des soins intensifs.

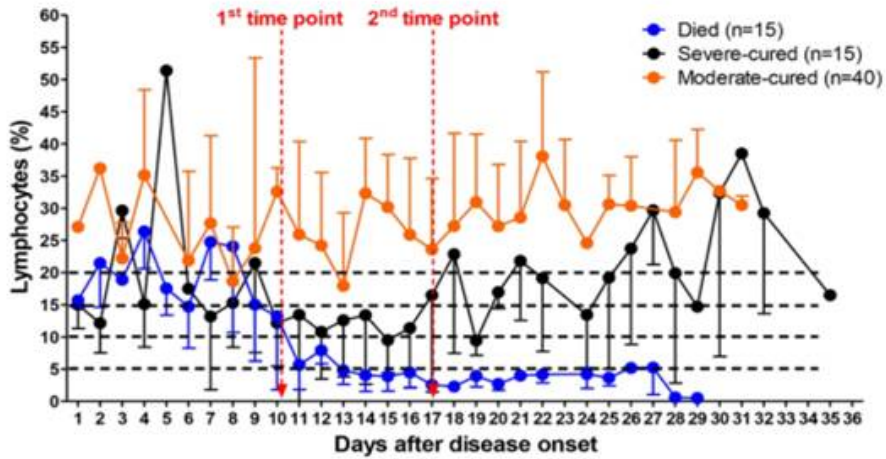


Figure 12 : Montrant les changements dynamiques de LYM% dans les cas de décès ($n = 15$), les cas de guérison sévère ($n = 15$) et les cas de guérison modérée ($n = 40$). Les données sont présentées comme des moyennes \pm sems. Deux points de temps de coupure de ces trois courbes ont été définis comme premier point dans le temps (jours 10–12) et 2ème point dans le temps (jours 17–19) [66].

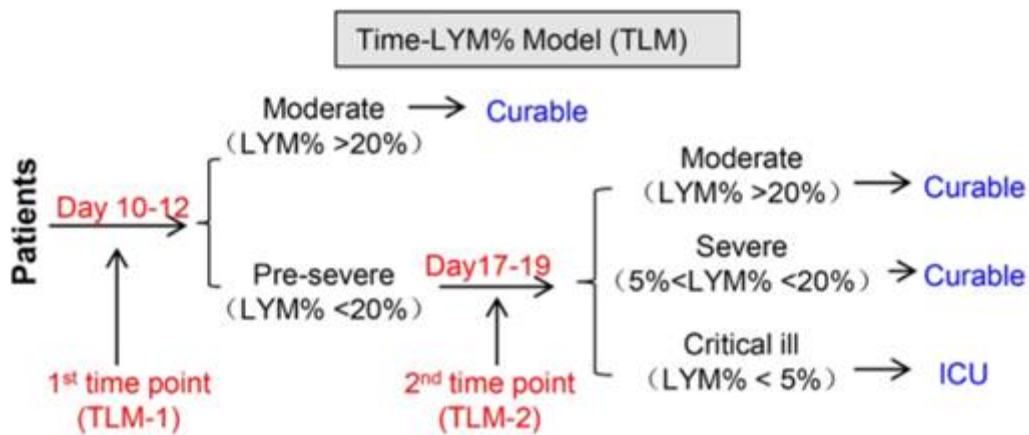


Figure 13 : Les patients COVID-19 confirmés avec $LYM\% > 20\%$ à TLM-1 sont classés comme de type modéré et ceux avec $LYM\% < 20\%$ à TLM-1 sont suggérés comme étant de type pré-sévère, qui doivent être distingués davantage au TLM-2. Si $LYM\% > 20\%$ à TLM-2, ces patients pré-sévères sont reclassés comme modérés. Si $5\% < LYM\% < 20\%$ à TLM-2, les patients pré-sévères sont en effet typés comme sévères. Si $LYM\% < 5\%$ à TLM-2, ces patients sont suggérés comme gravement malades. Les types modérés et sévères sont guérissables, tandis que les types gravement malades ont besoin de soins intensifs et ont un mauvais pronostic [66].

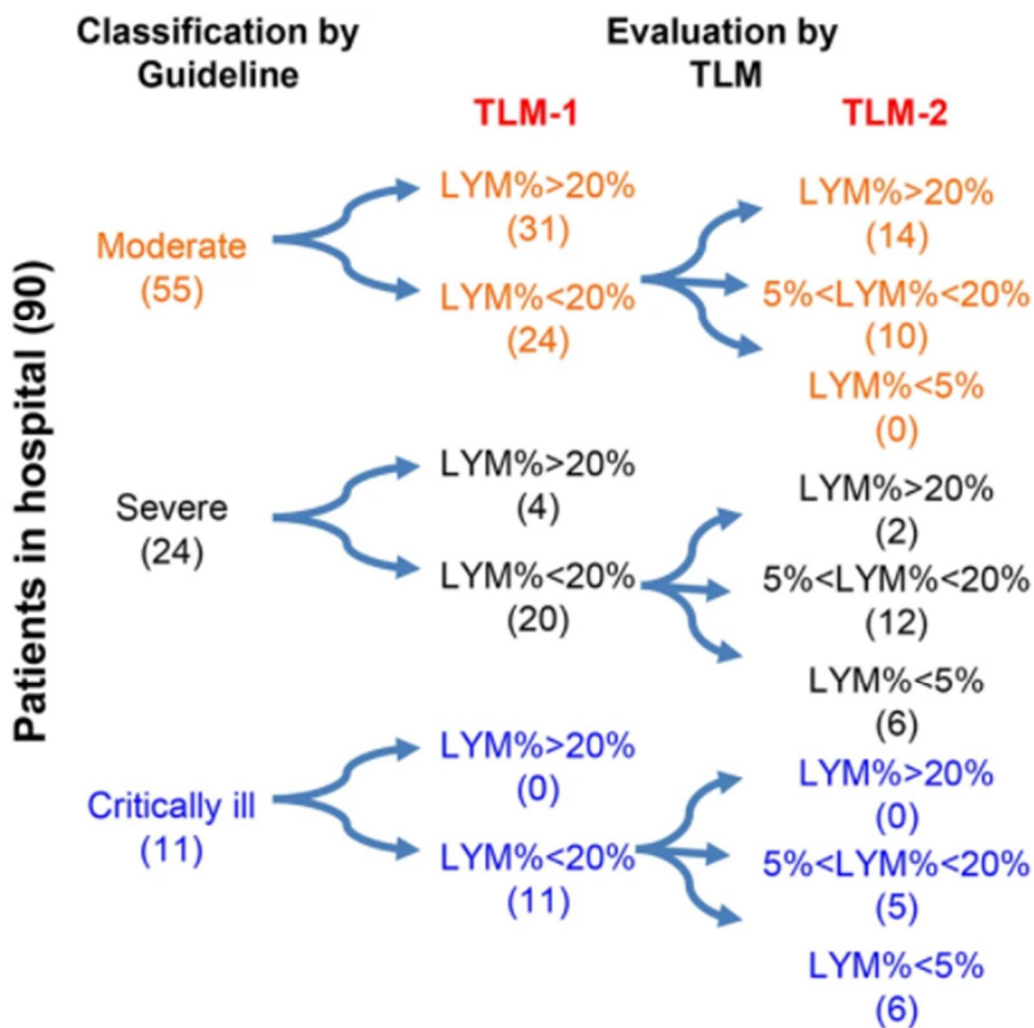


Figure 14 : Quarante-vingt-dix patients COVID-19 étaient hospitalisés au regard des critères de classification du New Coronavirus Pneumonia Diagnosis Program (5e édition) : 55 patients de type modéré, 24 patients de type sévère et 11 patients de type gravement malade. À TLM-1, LYM% dans 24 des 55 cas modérés était inférieur à 20% ; À TLM-2, LYM% chez les 24 patients était supérieur à 5%, indiquant que ces patients seraient guérissables. En ce qui concerne 24 autres patients présentant des symptômes sévères, le% LYM à TLM-1 était inférieur à 20% dans 20 cas sur 24. LYM% à TLM-2 dans 6 cas était <5%, indiquant un mauvais pronostic. Chez 11 des 11 patients gravement malades, le% LYM à TLM-1 était inférieur à 20%. LYM% à TLM-2 dans six cas était inférieur à 5%, suggérant un mauvais pronostic [66].

Il est donc important de surveiller le taux de lymphocytes afin d'essayer d'évaluer la progression et le pronostic du COVID-19. D'autre part Lorsque l'écllosion d'une épidémie se produit et que les ressources médicales sont relativement rares, La classification de la sévérité de la maladie devient très importante, permettant ainsi d'optimiser l'allocation des ressources de sauvetage et de prévenir l'apparition de sur-traitements ou de sous-traitements. Cette étude suggère que le pourcentage de lymphocytes peut être utilisé comme un critère fiable pour une telle classification.

Par ailleurs, Plusieurs facteurs peuvent contribuer à cette lymphopénie associée au COVID-19, selon Terpos et al quatre mécanismes potentiels peuvent expliquer une telle réduction [65] :

- Il a été prouvé que les lymphocytes expriment le récepteur ECA2 à leur surface [67], ainsi le SARS-CoV-2 peut directement infecter ces cellules et provoquer leur lyse par effet cytotoxique conduisant à une lymphopénie.
- La tempête de cytokines qui se caractérise par des taux d'interleukines nettement augmentés telles que l'interleukine 6 et le TNF- α , peuvent favoriser l'apoptose lymphocytaire, des études antérieures ont confirmé que l'induction virale du facteur de nécrose tumorale (TNF- α), de l'interleukine (IL) -6 et d'autres cytokines pro-inflammatoires durant la tempête de cytokines pouvaient induire une apoptose lymphocytaire [68] [69].
- Une activation importante des cytokines peut également être associée à une atrophie des organes lymphoïdes, y compris la rate, et altère en outre le renouvellement des lymphocytes.

- Les formes graves du covid-19 se caractérisent par une hypoxie sévère, cette dernière favorise le catabolisme anaérobie du glucose entraînant une acidose lactique. Des expériences antérieures ont montré que l'acide lactique a un effet inhibiteur sur la prolifération des cellules lymphocytaires, en particulier chez les patients cancéreux qui se caractérisent par une production encore plus élevée d'acide lactique due à la glycolyse améliorée de leurs cellules tumorales [70].

Enfin la présence d'anomalie quantitative dans la numération formule sanguine pousse toujours les cliniciens à réaliser un frottis sanguin à la recherche d'une éventuelle anomalie qualitative, ainsi Chong VCL et al ont examiné les frottis sanguins périphériques de 32 patients covid-19 positifs, ce qui a montré la présence de lymphocytes réactifs dans 23 cas (72%), ce qui contraste avec le schéma du SARS-CoV-1 où les lymphocytes réactifs de ce type n'étaient pas présents dans un examen de 185 cas de SRAS à Singapour et n'étaient présents que dans 15,2% des 138 cas à Hong Kong.

Les lymphocytes réactifs sont couramment observés dans d'autres maladies virales telles que la mononucléose infectieuse et la dengue. Ils ont des caractéristiques morphologiques variées :

- Le sous-type le plus courant observé chez les patients Covid-19 présentait un cytoplasme bleu pâle abondant distinctif qui jouxte souvent les globules rouges adjacents (figure 15).
- De manière frappante, des lymphocytes lymphoplasmacytoïdes étaient présents chez 16 des 23 patients, Ce sont de petits lymphocytes matures avec de la chromatine condensée et un noyau excentrique parfois avec un Hofmann paranucléaire (figure 16), Des lymphocytes lymphoplasmacytoïdes sont également observés dans la dengue et dans plusieurs lymphomes non hodgkiniens à cellules B.

Les lymphocytes réactifs des deux types peuvent coexister dans un seul frottis sanguin périphérique chez les patients Covid-19 [71].

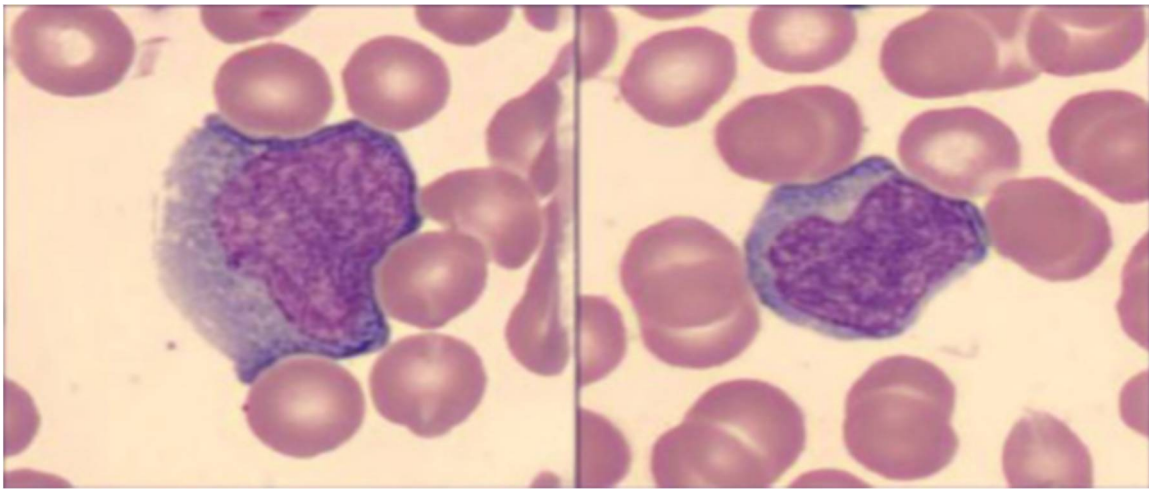


Figure 15 : Montrant un lymphocyte réactif présentant un cytoplasme bleu pâle abondant qui juxte les globules rouges adjacents [71].

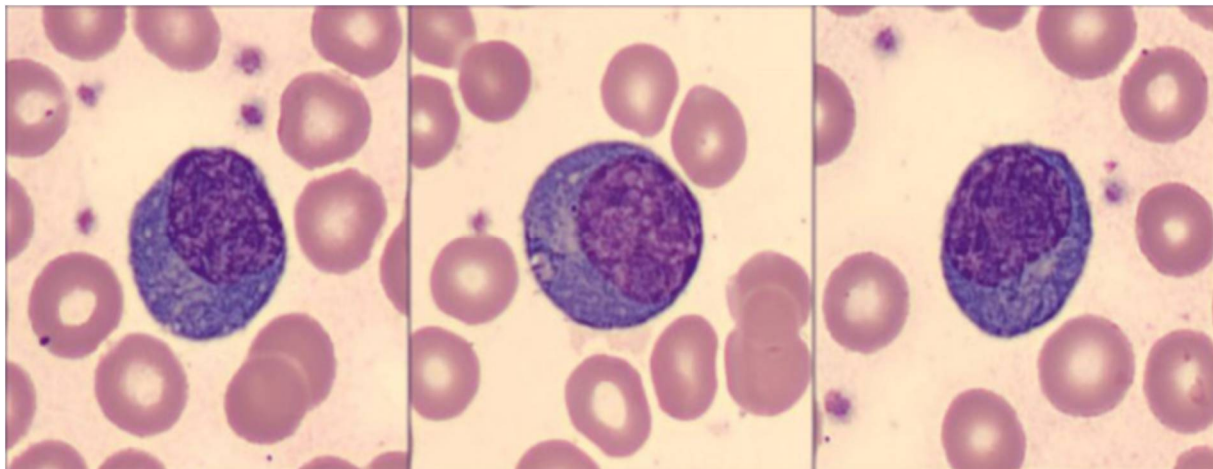


Figure 16 : Montrant des lymphocytes réactifs lymphoplasmacytoïdes [71].

En conclusion : l'ensemble de ces études montrent que le taux de lymphocytes est un moyen efficace et un indicateur fiable pour la classification et le pronostic de la maladie : durant le passage d'une forme légère vers une forme grave, le nombre de lymphocyte diminue et reste bas. Au moment où l'état du patient s'améliore, le nombre de lymphocyte remonte vers des taux normaux. Les patients ayant moins de 5 % de lymphocytes, avaient souvent un mauvais pronostic. Il y a donc une corrélation significative entre le taux des lymphocytes sanguins et l'évolution de la maladie. Le lymphocyte est la cellule clé de la maladie covid-19.

2.1.1.3. Les neutrophiles :

Les neutrophiles sont un type de granulocytes polymorphonucléaires, qui se différencient des myéloblastes de la moelle osseuse pour représenter environ 60% des leucocytes sanguins circulants. En plus qu'ils soient des effecteurs majeurs de l'inflammation aiguë et leurs rôles anti-infectieux, les neutrophiles ont des fonctions homéostatiques critiques, qui sont également impliqués dans les maladies inflammatoires chroniques [72].

Les neutrophiles sont présents dans de nombreuses maladies pulmonaires associées au SDRA, comme indiqué dans les infections par le SRAS-CoV-1 et le virus de la grippe, et peuvent contribuer à des lésions pulmonaires aiguës, mais ils sont mal étudiés en ce qui concerne l'infection virale, et en particulier les maladies virales respiratoires [73]. Par contre Dans l'immunité antibactérienne et antifongique, le rôle des neutrophiles est bien défini, alors qu'il n'est pas entièrement compris dans les infections virales. bien que les preuves soient limitées dans ce contexte, plusieurs auteurs suggèrent que les polynucléaires neutrophiles ont un impact important sur l'immunité antivirale par interaction avec d'autres populations de cellules immunitaires, libération de cytokines, explosion oxydatives, dégranulation et par libération de pièges extracellulaires neutrophiles (NETS) [74] [75].

Une étude bio-informatique a présenté des données révélant que l'activation des neutrophiles et leur dégranulation, sont les processus biologiques les plus activés durant l'infection par le SARS-CoV-1 ainsi que la neutrophilie [76].

Récemment, le recrutement des polynucléaires neutrophiles a été observé dans la réponse immunitaire constatée lors de l'infection par le SARS-CoV-2. De plus, l'augmentation du taux des neutrophiles a été décrit comme un indicateur de symptômes respiratoires sévères et d'un mauvais pronostic chez les patients atteints de COVID-19 [77] [78] [79].

Actuellement le nombre croissant de cas de covid-19 et la capacité de soins de santé limitée, rend la prédiction précoce de la gravité de la maladie crucial dans le processus de triage des patients, le score APACHE II qui est un système de notation des USI permettant la classification de la gravité de la maladie, a été suggéré dans un premier temps pour prédire la mortalité à l'hôpital chez les patients atteints de COVID-19, ainsi que d'autres scores tels que le COVID-GRAM. Cependant ces deux systèmes de notation reposent sur des examens de laboratoires avancés tels que l'ionogramme et la gazométrie dans le score d'APACHE II, et la LDH dans le COVID-GRAM, et donc ils ne peuvent pas être mis en œuvre dans les milieux de soins de santé à ressources limitées. Par conséquent, Plusieurs études ont rapporté d'une part, que le ratio neutrophiles / lymphocytes (NLR), un biomarqueur clinique de l'inflammation, est augmenté et prédit une maladie grave au stade précoce de l'infection par le SRAS-CoV-2, et d'autre part que ce rapport pourrait être un meilleur prédicteur que le nombre de neutrophiles seul pour prédire la gravité du covid-19 :

- Une méta-analyse réalisé par Simadibrata DM et al comportant un total de 38 articles, dont 5699 patients avec des résultats de gravité et 6033 patients avec des

résultats de mortalité, a montré que les patients sévères et non survivants avaient des taux de NLR à l'admission plus élevés que les non-sévères et les survivants [80].

- Une autre méta-analyse publiée par Lagunas-Rangel FA, combinant les résultats de 6 séries d'études sur le covid-19, et comportant un nombre total de cas de l'ordre de 828, dont 407 patients avaient une maladie grave, a montré que Les valeurs NLR augmentent de manière significative chez les patients qui développent une forme sévère de la covid-19 [81].

- Une étude prospective monocentrique, qui comprenait 61 patients infectés par le COVID-19 traités à l'hôpital de Beijing Ditan du 13 au 31 janvier 2020 en tant que cohorte de dérivation, et 54 patients inclus du 1er au 24 février 2020 en tant que cohorte de validation réalisée par Liu J et al, a montré que le NLR était le facteur pronostique le plus important pour la progression, suivi de l'âge [82].

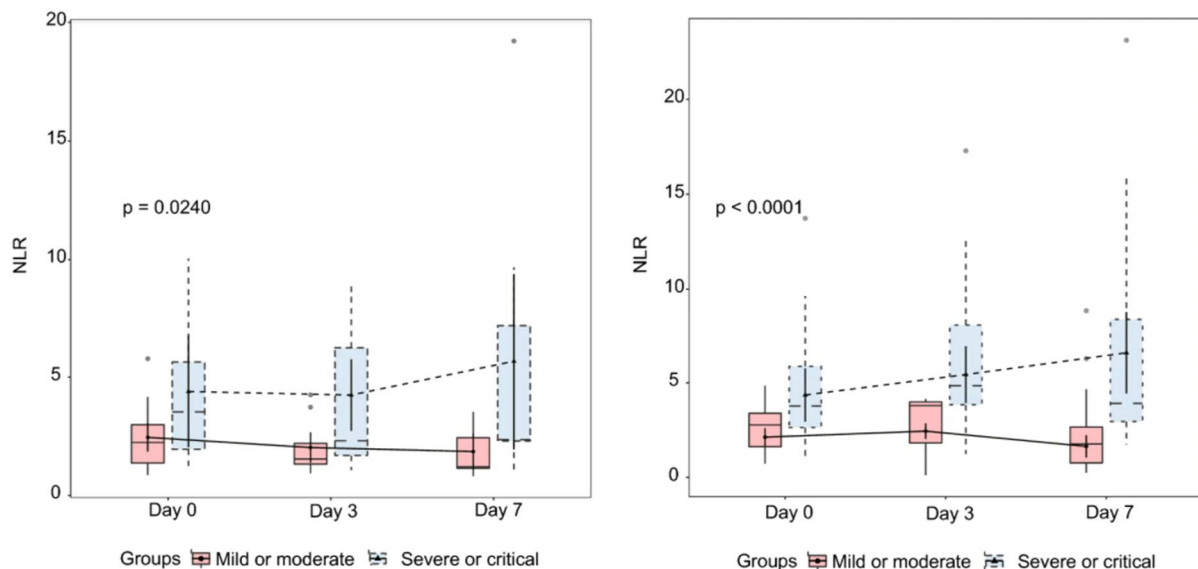


Figure 17 : Changements des taux de NLR en fonction du temps dans les groupes légers, modérés et sévères ou critiques. Le NLR était plus élevé dans le groupe sévère ou critique, et une différence significative dans le taux de déclin a été observée entre les deux groupes ($p < 0,0001$ et $p = 0,0240$ pour les cohortes de validation et dérivation, respectivement) [82].

D'autre part la stratification des patients covid-19 en fonction de l'âge et du NRL, potentialise la prédiction des patients gravement malades, et faciliterait aussi la prise en charge de ces patients. Dans la cohorte de Liu J et al, les patients ont été divisés en quatre strates selon la valeur seuil du NRL et l'âge :

1. Strate 1 : âge <50 ans et NRL <3,13.
2. Strate 2 : âge <50 ans et NRL \geq 3,13.
3. Strate 3 : âge \geq 50 ans et NRL <3,13.
4. Strate 4 : âge \geq 50 ans et NRL \geq 3,13.

Dans la cohorte de dérivation, il n'y avait aucun cas de maladie grave dans les strates 1 (0/28) et 2 (0/8) ; mais il y avait 9,1% (1/11) de cas de maladie grave dans la strate 3, et 50% (7/14) de cas de maladie grave dans la strate 4.

Dans la cohorte de validation, il n'y avait aucun cas de maladie grave dans la strate 1 (0/19) ; il y avait 10% (1/10), 6,7% (1/15) et 70% (7/10) cas de maladie grave dans les strates 2, 3 et 4.

Strate 1 : sont très peu susceptibles de développer une maladie grave, et peuvent être traités dans un hôpital communautaire ou en isolement à domicile.

Strate 2 : ont un faible risque de développer une maladie grave, doivent être traités dans un service d'isolement général et doivent être étroitement surveillés.

Strate 3 : ont un risque modéré de développer une maladie grave, et l'admission en salle d'isolement avec surveillance respiratoire et mesures de soins générales étaient nécessaires pour ces patients.

Strate 4 : ont un risque élevé de développer une forme sévère, et doivent être préparés pour le transfert en unité de soins intensifs pour une éventuelle ventilation mécanique [82].

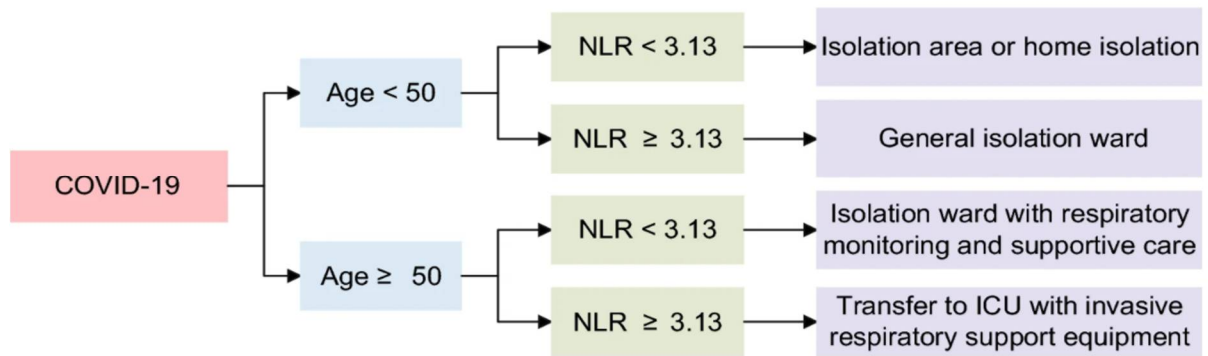


Figure 18 : Processus de gestion de la pneumonie COVID-19 en fonction de l'âge et du NLR (rapport neutrophiles/ lymphocytes) [82].

Le NLR est un indicateur connu de l'inflammation systémique, qui a été largement utilisé pour de nombreuses conditions, telles que la prédiction de la mortalité chez les patients atteints de choc septique en USI, prédiction de la mortalité chez les patients atteints de syndromes coronariens aigus, et la prédiction de la gravité de la pancréatite aiguë. Les formes grave de la covid-19 se caractérisent par une réponse inflammatoire systémique avec libération excessive de cytokines, qui pourraient stimuler d'une part la production de neutrophiles, et favoriser d'autre part l'apoptose des lymphocytes, entraînant un déséquilibre dans la réponse inflammatoire et une augmentation de ce rapport [80].

En conclusion : en raison du faible coût et de l'absence de matériel de test spécifique, le NLR reste un biomarqueur simple, accessible, en temps quasi réel et rentable, en particulier pour les établissements de santé aux ressources médicales limitées, permettant une stratification précoce des risques aux premiers stades de la maladie, et le soulagement de la pénurie de ressources médicales.

2.1.1.4. Les plaquettes :

Les plaquettes sont des éléments figurés du sang issus du fractionnement de grosses cellules appelées mégacaryocytes. Elles jouent un rôle majeur dans l'hémostase. La valeur de référence des plaquettes se situe généralement entre 150 000 et 300 000/mm³ soit 150 à 300 × 10⁹ /L.

Ils sont des marqueurs d'anomalies hématologiques chez les patients gravement malades. Les maladies provoquant la thrombopénie, plutôt que la thrombopénie en elle-même, conduisent fréquemment à une issue fatale. Une faible numération plaquettaire est souvent corrélée à des scores de gravité de la maladie plus élevés tels que le score de physiologie aiguë simplifiée (SAPS), le score de dysfonctionnement multiple d'organes (MODS), et le score APACHE II. Donc une faible numération plaquettaire au nadir et une forte baisse de la numération plaquettaire prédisent un mauvais résultat vital chez les patients en USI.

La thrombopénie a été rapporté chez presque 55% des patients malades lors de l'épidémie du SRAS due au SARS-CoV-1, et a été admise comme un facteur de risque significatif de mortalité. La thrombopénie avec l'hypoxémie, étaient les seuls critères utilisés par Zou et al pour élaborer un modèle pronostique du SRAS, qui a montré une sensibilité de l'ordre de 96% [83].

Durant la pandémie du covid-19, De nombreuses études comparant la numération plaquettaire chez les patients en USI vs les patients COVID-19 non-ICU, ont montré que les patients en USI et les non-survivants étaient plus susceptibles d'avoir un taux de plaquette plus faible [22] :

- Lors d'une étude descriptive rétrospective monocentrique de 30 cas confirmée covid-19 et hospitalisés à l'hôpital central de Huizhou, Qu et coll. ont constaté que chez les patients qui présentent la forme grave de la maladie, la numération plaquettaire avait une tendance à une augmentation initiale suivie d'une diminution avec une aggravation de l'état clinique, conduisant finalement à un séjour hospitalier plus long [84].
- Dans une autre étude monocentrique réalisée par Tang et al., 57% des non-survivants (12/21) présentaient une thrombocytopénie (7 avaient un nombre compris entre $50 - 100 \times 10^9 / L$ et 5 avaient un nombre $< 50 \times 10^9 / L$ plaquettes) [85].
- Une méta-analyse publiée par Lippi G et al., combinant les résultats de 9 séries d'études sur le covid-19, et comportant un nombre total de cas de l'ordre de 1779, dont 399 patients avaient une maladie grave, a révélé que la numération plaquettaire était significativement plus faible chez les patients atteints de COVID-19 plus sévère, et que la thrombocytopénie est associée à un risque multiplié par cinq de gravité et de mortalité, servant donc d'indicateur biologique d'aggravation de la maladie durant l'hospitalisation [83].

La thrombocytopénie est fréquemment rencontrée chez les patients gravement malades et reflète généralement un dysfonctionnement multi-organiques avec développement d'une coagulopathie intravasculaire, pouvant évoluer vers une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Bien que la thrombopénie soit un critère majeur dans le diagnostic de la CIVD, les données de ces études soulèvent la question de savoir si la thrombopénie dans le COVID-19 fait partie de la CIVD induite par la septicémie et / ou d'une interaction plaquettaire-virale directe.

Plusieurs études antérieures ont prouvé que les plaquettes interagissent directement avec les agents pathogènes viraux par l'intermédiaire des récepteurs (PRR), tel que les récepteurs de lectine de type C, que les plaquettes expriment à leur surface et que le SARS-CoV-2 peut utiliser comme récepteur d'attachement (voir partie physiopathologie). Cette interaction entraîne l'activation des plaquettes avec libération des molécules ayant une activité antivirale (peptides antimicrobiens, défensines, kinocidines et des protéases), cela fait partie de leur rôle anti-infectieux. Les plaquettes activées seront par la suite éliminées de la circulation par le système réticulo-endothéliale, une diminution du taux circulant de ces plaquettes s'installe et une thrombopénie commence à se développer.

La thrombopénie a été rapporté avec plusieurs infections virales telles que le virus de la grippe, de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite B et C, le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomégalovirus et le SARS-CoV-1. Pour ce dernier virus, qui est le plus étroitement lié au covid-19, la thrombopénie peut être expliquer par plusieurs mécanismes :

- Des lésions endothéliales systémiques directement provoquées par le virus à travers le récepteur ECA2 favorisent l'activation plaquettaire suite à l'exposition du facteur tissulaire d'une part et la libération du facteur de willebrand d'autre part.
- An niveau pulmonaire, l'infection virale d'une part et l'éventuelle ventilation mécanique d'autre part, entraînant des lésions endothéliales déclenchant l'activation plaquettaire, l'agrégation et la thrombose dans le poumon, entraînant une vaste consommation de plaquettes.
- Le SARS-CoV-1 peut également infecter directement les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse entraînant une hématopoïèse anormale, ou une réponse auto-immune contre les éléments figurés du sang.

- Il a également été suggéré qu'une coagulation intravasculaire disséminée de bas grade constamment présent peut favoriser une faible numération plaquettaire dans le SRAS.

Nous pouvons extrapoler que ces mécanismes pourraient ne pas être spécifiques du SRAS et que la thrombocytopénie dans le COVID-19 a probablement une étiologie similaire [83] [22] [86].

En conclusion : d'après ces études, nous avons constaté que la numération plaquettaire qui est un paramètre de laboratoire économique, simple, rapide et facilement disponible, pourrait directement discriminer les patients atteints de COVID avec et sans maladie grave.

Une étude concernant l'ensemble des éléments figurés du sang portant sur les leucocytes, neutrophiles, monocytes, éosinophiles, lymphocytes, hémoglobine, plaquettes réalisées par Sun S et al, Montre que le COVID-19 provoque des anomalies du système sanguine périphérique pouvant toucher n'importe quelle lignée cellulaire.

Les données de la numération formule sanguine de 116 patients atteints de COVID-19 à Wenzhou du 19 janvier au 20 février 2020 ont été analysées et comparées entre groupe communs (cas courant de covid-19), groupe sévères admis en USI (groupe sévère ICU) et un groupe sévère non admis en USI (groupe sévère non-ICU). Les patients sévères étaient significativement plus âgés (âge médian 62ans vs 47ans).

- Groupe commun : ceux qui ont une symptomatologie respiratoire avec de la fièvre et une pneumonie à la radiographie

- Groupe sévère non-ICU : ceux dont la lésion pulmonaire à l'imagerie montre une progression de plus de 50% en 24 à 48 heures, ou ceux qui présente au moins une des trois manifestations cliniques suivantes :
 1. Dyspnée avec fréquence respiratoire > 30 cycles / min ;
 2. Saturation en oxygène $SaO_2 \leq 93\%$ au repos ;
 3. Pression artérielle partielle d'oxygène (PaO_2) / concentration d'oxygène (FiO_2) ≤ 300 mmHg.
- Groupe sévère ICU, Les critères d'admission aux soins intensifs sont les suivants :
 1. Détresse respiratoire et nécessité d'une ventilation mécanique.
 2. Etat de choc.
 3. Une autre défaillance d'organe combinée

A l'aide de l'évaluation des aires sous la courbe (AUC) des différents paramètres sanguins périphériques, Sun S et al., ont établi la courbe ROC (receiver operating characteristics, dite aussi caractéristique de performance d'un test ou courbe sensibilité/spécificité), pour analyser l'efficacité de ces paramètres dans le diagnostic du covid-19 sévère à l'admission, le groupe commun a été défini comme le groupe négatif et le groupe sévère a été défini comme le groupe positif.

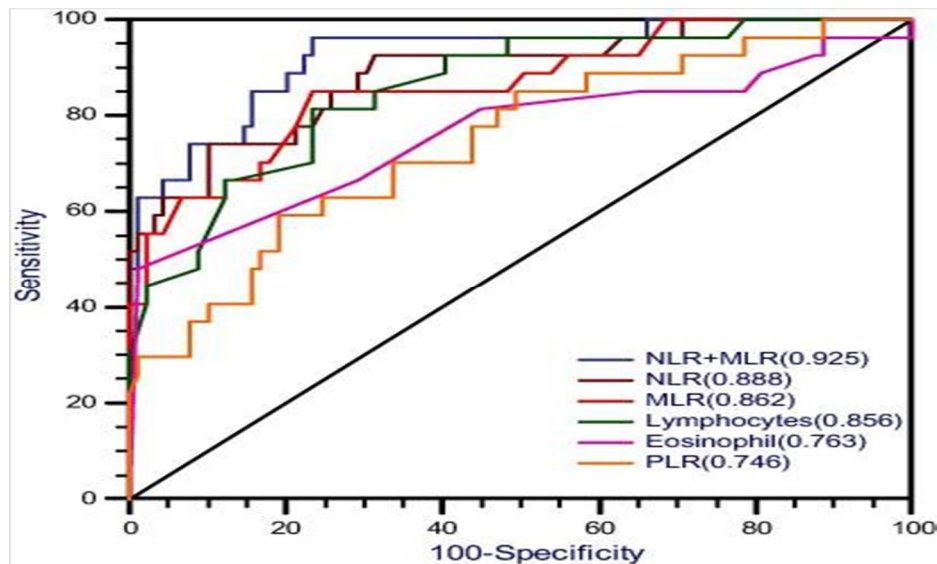


Figure 19 : Montre l'intérêt des courbes ROC de divers paramètres sanguins périphériques dans le diagnostic de COVID-19 sévère, MLR : rapport monocytes / lymphocytes, PLR : rapport plaquettes / lymphocytes, NLR : rapport neutrophiles / lymphocytes, MLR + NLR : les paramètres d'intégration de MLR et NLR, les chiffres entre parenthèse représentent les valeurs des aires sous la courbe [87].

51 cas de 116 patients atteints de COVID-19 ont reçu les tests sanguins de routine à l'admission et aux jours 3, 5, 7, 10 et 14, dont 24 communs, 9 cas dans le groupe sévère ICU et 18 cas dans le groupe sévère non-ICU :

- Le nombre de leucocytes et de neutrophiles dans le groupe sévère ICU était plus élevé que dans le groupe commun et le groupe sévère non-ICU à l'admission, et est resté à un niveau élevé. Alors qu'ils n'ont montré qu'une légère tendance à la hausse dans les groupes commun et sévère non-ICU durant l'hospitalisation (Figure 20, A et B).
- Le taux de lymphocytes dans le groupe sévère ICU est resté faible, alors que ce paramètre a montré une augmentation progressive dans le groupe sévère non-ICU pour atteindre le niveau observé dans le groupe commun au quatorzième jour (Figure 20, C).

- Le nombre de monocytes dans le groupe sévère ICU était inférieur à celui du groupe sévère non-ICU ; les deux groupes ont montré des tendances différentes : le premier a diminué en nombre et est resté faible, tandis que le second, comme le groupe commun, a montré une tendance à la hausse pendant l'hospitalisation (Figure 20, D).
- Dans les trois groupes, Le nombre d'éosinophiles a diminué significativement à l'admission. Ce nombre dans le groupe sévère ICU est resté plus longtemps à de faibles niveaux de détection, alors qu'il a montré une tendance à la hausse durant l'évolution dans le groupe sévère non-ICU et dans le groupe commun (Figure 20, E).
- Dans les trois groupes, le taux d'hémoglobine avait une tendance à la baisse durant l'évolution, en particulier dans le groupe sévère ICU (Figure 20, F).
- La numération plaquettaire est restée faible dans le groupe ICU sévère, alors qu'elle a montré une tendance à la hausse dans les autres groupes (Figure 20, G).
- Le MLR (rapport monocytes-lymphocytes) dans les groupes sévères était significativement supérieur à celui du groupe commun à l'admission (car le taux de lymphocyte qui détermine ce rapport est surtout faibles dans les formes sévère) (Figure 20, H).
- Le NLR (rapport neutrophiles-lymphocytes) :
 1. Dans le groupe sévère ICU : était significativement plus élevé que celui des autres groupes et restait à un niveau élevé.
 2. Dans le groupe sévère non-ICU : était plus élevé que celui du groupe commun à l'admission et montrait une tendance à la baisse graduelle, ce qui était cohérent avec celui du groupe commun au stade ultérieur.

3. Dans le groupe commun : était plus bas et a maintenu une tendance stable (Figure20, i) [87].

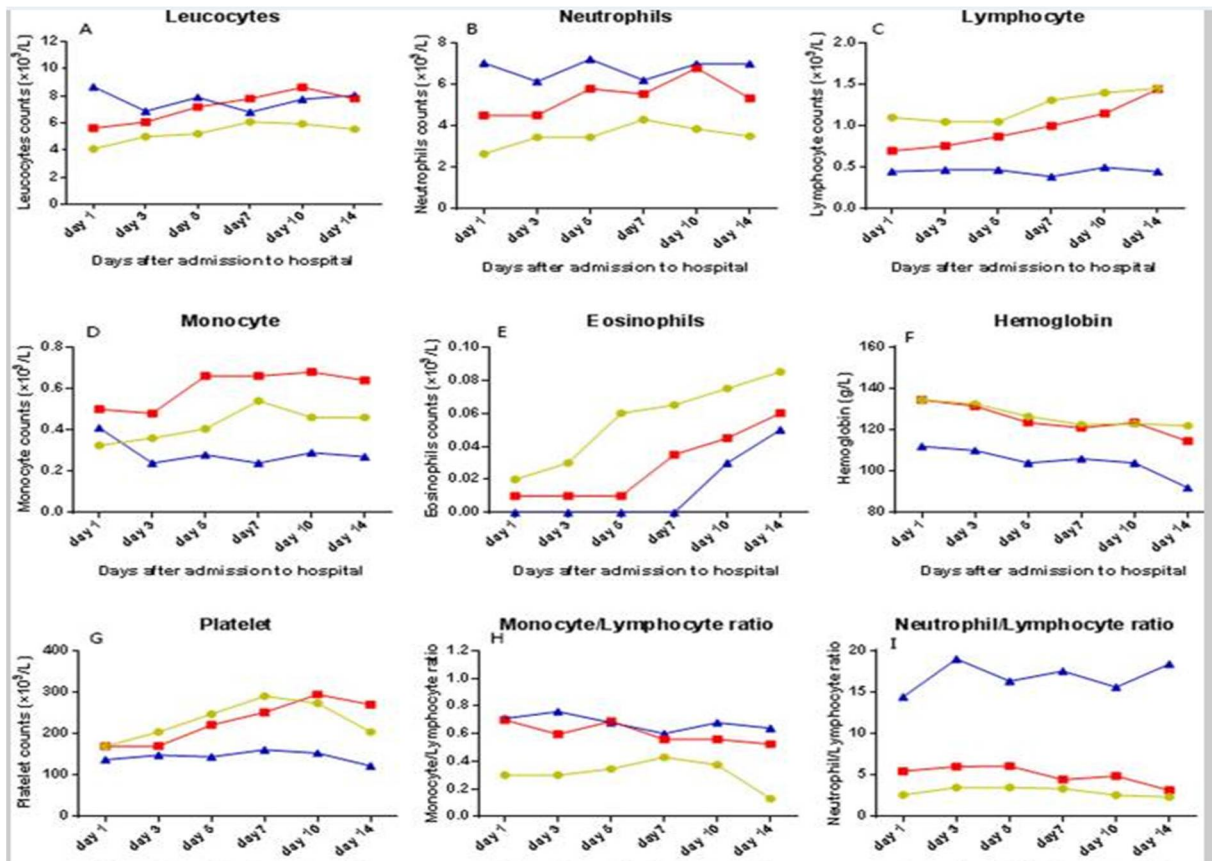


Figure 20 : Modifications des paramètres de routine du sang périphérique dans trois groupes de COVID-19 après l'admission à l'hôpital. Le temps est utilisé comme abscisse et les valeurs médianes des paramètres sanguine de chaque groupe sont tracées en ordonnée et sont exprimées en $10^9/L$

- Groupe sévère ICU : patients sévères admis en unité de soins intensifs (USI). (Couleur bleu)
- Groupe commun : cas courants. (Couleur jaune)
- Groupe sévère non-ICU : patients sévères non admis en unité de soins intensifs (USI) (couleur rouge) [87]

En conclusion : la surveillance dynamique des éléments figurés du sang à travers la numération formule sanguin, a une valeur de référence importante pour juger de la progression et du pronostic du COVID-19.

2.1.2. Le bilan d'hémostase :

Les patients covid-19 sévère présentent un risque élevé de complications thrombotiques liées à la coagulopathie induite par le SARS-CoV-2, ce qui aggrave leur pronostic. Les D-dimères ainsi que d'autres biomarqueurs semblent être prédictifs des évènements thrombotiques, et leur dosage contribue à la stratification du risque thrombotique et l'optimisation de la prescription des anticoagulants [88].

2.1.2.1. Les D-dimères :

Le D-dimère est un biomarqueur de la formation et de la dégradation de la fibrine, sa génération fait intervenir le fibrinogène et trois enzymes essentielles, la thrombine, le facteur XIII activé et la plasmine [89].

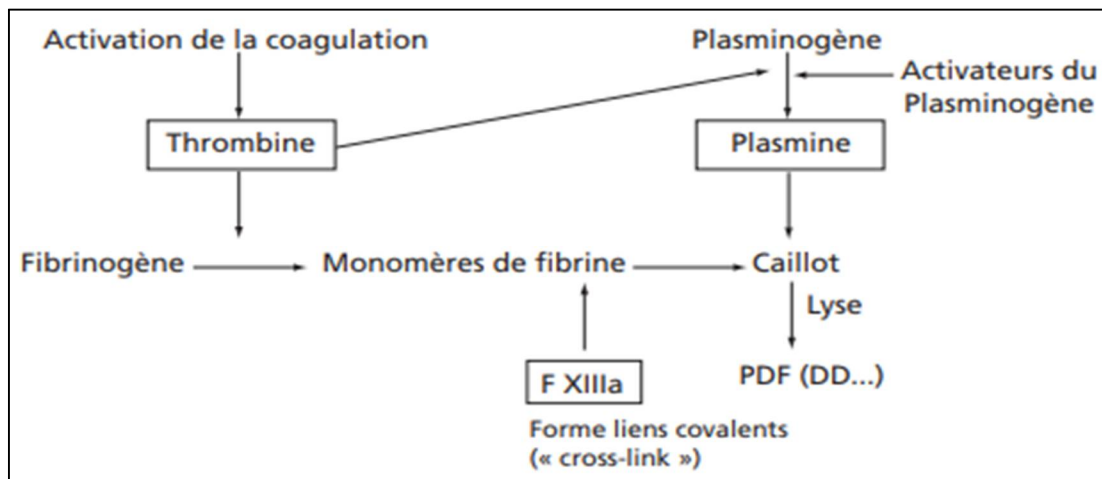


Figure 21 : Montrant les principaux facteurs intervenants dans la génération des D-dimères. XIIIa : Facteur XIII activé - PDF : produit de dégradation de fibrine - DD : D-dimères [89].

Le fibrinogène est une glycoprotéine soluble constitué de trois paires de chaînes polypeptidiques α , β et γ , liées entre elles par des ponts disulfures, et organisées en trois domaines, deux latéraux portant une charge négatif nommés (D), et un central fortement négatif appelé (E), ce qui permet à la protéine d'être hydrosoluble, et entraîne une répulsion des molécules de fibrinogène entre elles.

La thrombine favorise la formation des monomères de fibrine en clivant des peptides courts des extrémités NH₂ de la chaîne alpha et beta de la région centrale, qui devient alors positive [90].

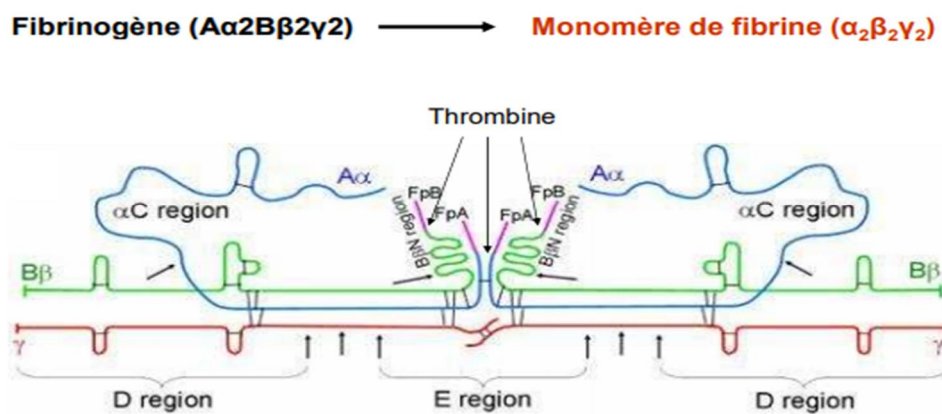


Figure 22 : Montrant la structure du fibrinogène et le site d'action de la thrombine [91].

Les monomères de fibrine possèdent alors une région centrale positif et des extrémités négatives, la région centrale de chaque monomère est attirée par l'extrémité latérale de l'autre, favorisant ainsi la polymérisation de la fibrine. Du fait que les monomères sont associés de manière non covalente, le réseau de fibrine est instable, le facteur XIII activé va permettre cette stabilisation par des liens covalents entre les monomères de fibrines via leurs domaines D pour former le caillot insoluble [90].

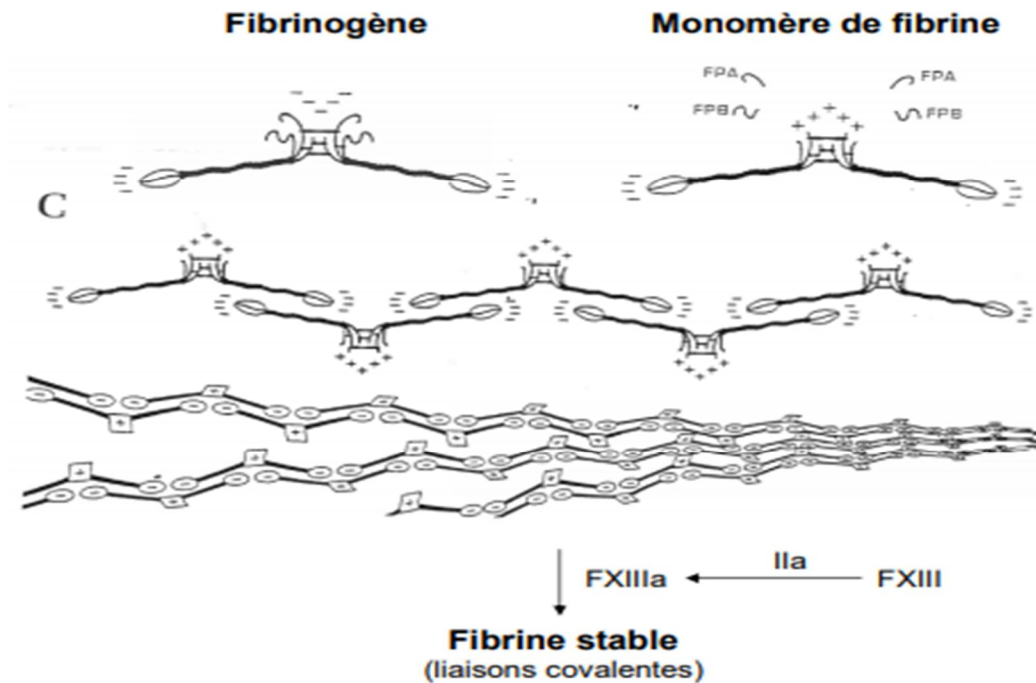


Figure 23 : Montrant la polymérisation et la stabilisation de la fibrine par le facteur XIII activé [91].

La plasmine, enzyme centrale de la fibrinolyse, dégrade les liaisons entre les domaines D et E (liaison simple) mais ne peut pas dégrader les liaisons entre les domaines D (liaison covalente), entraînant l'apparition de plusieurs fragments hétérogènes, de tailles et de compositions différents, ce sont les produits de la dégradation de la fibrine, dont les D-dimères. Donc les D-dimères ne sont pas une entité unique, mais faisant plutôt partie d'un mélange hétérogène de produit de dégradation de la fibrine [89] [90].

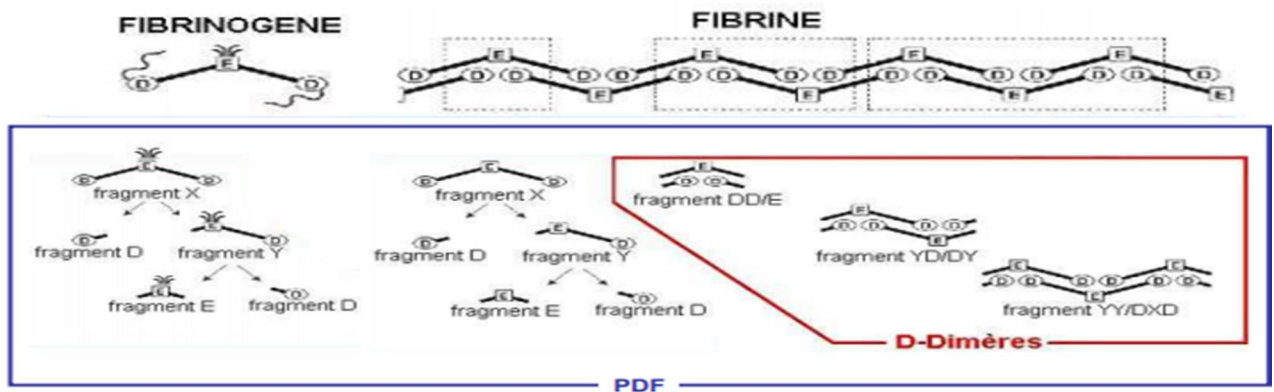


Figure 24 : Montrant l'hétérogénéité de composition et de taille des différents produits de dégradation de la fibrine [91].

Les D-dimère libérées dans la circulation ont une demi-vie de l'ordre de 8h, par la suite elles seront éliminées par le système réticulo-endothéliale et les reins. Cependant puisqu' il ne peut être générée que lorsqu' il y a formation et dégradation de la fibrine, les D-dimères représentent un critère qui reflètent donc l'ensemble du processus de formation du caillot (la coagulation) et de sa lyse (la fibrinolyse) ,et sert de marqueur indirect à l'activité thrombotique , avec une meilleure valeur prédictive négative qui permet en association avec une faible probabilité clinique d'exclure la maladie thrombo-embolique , mais sa valeur prédictive positive est faible, puisqu' ils augmentent également dans plusieurs situations physiopathologiques représentées par le tableau suivant [89] [90] :

Physiologique	Pathologique
Âge Grossesse Période néonatale Période postopératoire Populations noires	Maladie thromboembolique veineuse Ischémie myocardique Artériopathie périphérique Insuffisance cardiaque Fibrillation auriculaire Dissection aortique AVC Traitement thrombolytique Cancer Infections Traumatismes récents Hémorragies Hémolyse CIVD Insuffisance rénale et hépatique Hospitalisation Alitement

Tableau VI : Montrant les Principales situations physiologiques et pathologiques accompagnées d'une augmentation du taux des D-dimères [89].

Depuis l'explosion de l'épidémie du covid-19, plusieurs auteurs ont remarqué une élévation significative des D-dimères chez les patients qui présentent une forme grave de la maladie et chez les non-survivant.

Selon les données obtenues d'un certain nombre d'études observationnelles dont dix ont été menées en chine, une en Italie et une aux États-Unis [58] :

✓ Les patients atteints de la forme sévère et grave de la COVID-19 ainsi que ceux admis aux USI présentaient des concentrations plasmatiques de D-dimères 5 à 10 fois plus élevée par rapport à celles retrouvées chez les patients atteints des formes légère à modérée. (Chen et al ; Cui et al ; Wang et al ; Llitjos et al ; Klok et al ; Helms et al)

✓ Une mortalité plus élevée a été également observée chez les patients qui présentaient de fortes concentrations de D-dimères. (Wang et al ; Zhou et al ; Tang et al ; Rodriguez-Morales et al ; Chen et al ; Huang et al)

✓ Aux États-Unis, une étude portant sur 217 patients réalisée par Reyes Gil et al, a montré qu'une élévation importante de D-dimères ($> 1,65 \mu\text{g} / \text{ml}$) durant les premières 48 heures de l'hospitalisation été associée à un taux de mortalité significativement accru.

✓ Dans une étude réalisée par Zhang et al recrutant 343 patients éligibles, La valeur seuil optimale du D-dimère pour prédire la mortalité à l'hôpital était de $2,0 \mu\text{g} / \text{ml}$ avec une spécificité de 83% et une sensibilité de l'ordre de 92%.

✓ Dans une étude réalisée par Tang et al portant sur 449 patients atteints de covid-19 sévère, les médecins ont observé que lorsque la concentration plasmatique de D-dimères est égale ou $>$ à $3,0 \mu\text{g}/\text{ml}$, le taux de mortalité à 28 jours dépasse 50 %, de même, ils ont trouvé que plus de 85% des non-survivants avaient un D-dimère $> 3 \text{ mg}/\text{L}$.

En ce qui concerne les méta-analyses :

- Une méta-analyse publiée par Zhu et al, combinant les résultats de 38 séries d'études sur le covid-19, et comportant un nombre total de cas de l'ordre de 3062, a montré une augmentation des D-dimères chez 414 patients (37% des cas), et qui étaient tous hospitalisés.

- Une méta-analyse publiée par Ali et al, combinant les résultats de 11 séries d'études observationnelles, portant sur 2437 patients covid-19 qui remplissaient les critères d'éligibilité, a montré que les patients atteints de la forme grave du covid-19 avaient un taux de D-dimères plus élevé par rapport aux autres patients qui présentaient une forme légère de la maladie.

• Dans une autre méta-analyse publiée par Shah et al, combinant les résultats de 18 séries d'études observationnelles (16 rétrospectives et 2 prospectives) et comportant un nombre total de cas de l'ordre de 3682, a montré que les niveaux moyens de D-dimères regroupés étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de covid-19 sévère. Il a également été mis en évidence que les patients qui ont des niveaux plus élevés de D-dimère, soit > 1 mg/L, le risque de développer des complications graves durant l'évolution de la maladie était 2 fois plus élevé et que le risque de mortalité était 4 fois plus élevé que ceux présentant des niveaux plus bas de D-Dimères.

D'après l'ensemble de ces études, les auteurs indiquent le dosage des D-dimères chez les patients covid-19, lors de la première visite du patient à l'urgence, au besoin une fois hospitalisé et de manière quotidienne aux soins intensifs, permettant à la fois de prédire le pronostic et d'adapter la prise en charge en fonction du risque thrombotique [58].

En dehors de toute infection par le SARS-cov-2, plusieurs situations physiopathologiques s'accompagnent d'une augmentation de D-dimères, ces mêmes situations peuvent être des facteurs de risque pour développer la forme sévère de la covid-19 (âge, obésité, maladie chronique inflammatoire, cancer, trouble cardio-vasculaire...). Donc un patient qui présente ces comorbidités, a déjà un taux de D-dimères relativement élevé avant l'infection, une majoration de ce taux par le SARS-CoV-2 est possible. En effet l'orage cytokinique qui se voit dans les formes grave s'accompagne d'une libération importante de plusieurs cytokines en particulier l'interleukine-6 , qui favorise à la fois l'augmentation des paramètres biologiques de l'inflammation et donc du fibrinogène et l'expression du facteur tissulaire par les cellules inflammatoires et

donc la génération de thrombine, d'autre part les lésions endothéliales provoquées directement par le SARS-CoV-2 favorisent aussi l'exposition du facteur tissulaire ce qui augmente considérablement le taux de thrombine, et s'accompagnent aussi d'une libération très importante du facteur de von Willebrand (vWF) par les cellules endothéliales lésées, et par conséquent le Facteur VIII augmente secondairement via son transport plasmatique par le vWF. Et on a déjà montré que le fibrinogène, la thrombine et le facteur FVIII activé sont parmi les principaux éléments intervenant dans la génération des D-dimères [voir chapitre physiopathologie].

2.1.2.2. Les autres marqueurs d'hémostases :

Les paramètres d'hémostase classiquement dosés en routine reflétant une coagulopathie, tels que le temps de prothrombine (TP) le temps de céphaline activé (TCA), la numération plaquettaire et le taux de fibrinogène sont courants chez de nombreux patients atteints de COVID-19 à l'admission, mais les résultats sont contradictoires et différents d'une série d'études à l'autre. Des études ont montré que les patients COVID-19 grave avaient une thrombopénie significativement plus basse que les patients non graves, alors que d'autres équipes ont démontré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Le temps de Quick est plus prolongé chez les patients sévères dans certaines études, mais pas dans d'autres. Le TCA chez les patients sévères apparaît plus long que chez les patients non sévères, plus court que chez les patients non sévères ou similaire à celui des patients non sévères. Certains rapports ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative dans les taux de fibrinogène entre les patients COVID-19 sévères et non sévères, mais d'autres études rapportent des niveaux plus élevés chez les patients gravement malades.

À titre d'exemple, chez 150 patients de réanimation, la valeur du TCA, du TP et des plaquettes était dans les limites de la normale chez 67 %, 72 %, 80 % d'entre eux respectivement. Ces paramètres standard de la coagulation ne semblent donc pas suffisants pour évaluer la coagulopathie induite par la COVID-19, cependant le taux et la cinétique d'évolution des D-dimères semblent être plus intéressants dans ce domaine [88] [92].

- Le fibrinogène est l'élément le plus spécifique pour le diagnostic de la CIVD mais avec une faible sensibilité, Il fait partie des critères ISTH pour diagnostiquer une CIVD [93]. Le syndrome inflammatoire contribue à l'élévation du fibrinogène et sa corrélation avec le risque thrombotique serait possible. Ainsi, le groupe d'intérêt en hémostase peropératoire (GIHP) retient qu'un seuil de 8 g/L serait associé à un risque important d'accident thromboembolique dans le COVID-19 [28]. Cependant, le degré d'élévation n'a pas toujours montré de corrélation avec la mortalité, mais sa diminution progressive est fortement liée à la mortalité où environ 29% des non-survivants développent un fibrinogène inférieur à 1g/L, mais cela se produit très tard dans l'évolution de la maladie [93]. L'observation selon laquelle le fibrinogène diminuait progressivement au fil du temps chez les non-survivants mais augmentait considérablement lors des premiers stades de la maladie pourrait s'expliquer par le fait que le fibrinogène est une protéine de phase aiguë, induite par l'interleukine 6 et associée à des réponses inflammatoires, Une fois que l'infection se produit, la synthèse hépatique du fibrinogène augmente de deux à dix fois, et qui sera consommée en continu durant la progression de la maladie par l'hypercoagulabilité entraînant enfin sa chute dans les formes grave [94].

•Le TCA est fréquemment élevé dans la CIVD, surtout dans sa forme sévère, mais il n'est pas inclus dans les critères ISTH pour le diagnostic de CIVD. Chez les patients infectés par le COVID-19, il est souvent normal et seuls 6% des malades développent une prolongation du TCA, La durée moyenne du TCA semble être similaire chez les patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère, sans corrélation significative avec la gravité de la maladie ou la mortalité. Par conséquent, le TCA ne semble pas être un critère fiable de la progression de la maladie dans le COVID-19 [93].

•Le TP est fréquemment élevé dans la CIVD, et il est inclus dans les critères ISTH pour diagnostiquer une CIVD. Contrairement à la septicémie conventionnelle, le TP est normal ou presque normal chez la plupart des patients COVID-19 avec seulement 5% des malades qui ont eu un TP prolongé, surtout les patients covid-19 sévère et chez les non-survivants. En moyenne le TP est 1,9 seconde plus longue chez les non -survivants par rapport aux survivant. De plus environ 48% des non-survivants développent un allongement évident et progressif du TP plus de 6 secondes plus tard dans l'évolution de la maladie. Par conséquent, les tendances du TP peuvent aider dans le suivi de l'évolution de la maladie, en particulier dans les cas graves. L'allongement progressif du TP est considéré comme un signe inquiétant et un prédicteur de mortalité [93]. Par ailleurs d'autres études n'ont trouvé aucune différence significative de la valeur du TP entre les groupes sévère et non sévère [94].

•La thrombocytopénie chez les patients gravement malades signifie souvent une décompensation de la maladie, un dysfonctionnement des organes et une progression vers une CIVD, La thrombocytopénie est un marqueur très sensible du CIVD et se présente généralement chez 97% des patients CIVD. Il fait partie des critères de l'ISTH pour diagnostiquer une CIVD manifeste [93].

L'ISTH définit la CIVD comme un syndrome acquis qui favorise l'activation de la coagulation, ce qui entrainera des lésions diffuse de la microvascularisation. La CIVD se voit chez 30 à 50% des patients présentant une septicémie sévère, en effet une infection virale peut évoluer vers une septicémie voire un choc septique avec une coagulopathie (saignement et/ou thrombose) qui dans certaines conditions sévères peuvent toutes deux générer une défaillance multi-viscérale. Alors que la majorité des patients covid-19 n'élaborent pas de CIVD, une étude concernant 183 patients covid-19 admis dans l'hôpital de Tongji à Wuhan a montré que 71.4% des non-survivants répondaient aux critères de CIVD, avec un délai médian entre l'admission et le développement de CIVD de 4 jours. Cependant, il est possible que ce processus soit limité à certains organes tels que les poumons et / ou les reins car l'activation disséminée de la coagulation n'est généralement pas observée durant l'infection par le SARS-CoV-2, surtout l'absence de schizocytes suggère un processus plus limité, en plus une série récente d'autopsies a montré une thrombose microvasculaire limitée aux petits vaisseaux pulmonaires renforçant partiellement cette idée [93].

Alors que la coagulopathie induite par le covid-19 sévère peut simuler la coagulopathie induite par la septicémie à ses derniers stades, plusieurs différences clés sont observées, représenté par le tableau suivant :

Variable	Septicémie COVID-19	Septicémie conventionnelle
aPTT	N/↑	↑↑ / ↑↑↑
PT	N/↑	↑↑ / ↑↑↑
Fibrinogène	↑↑↑ / ↑↑ / ↓	↑↑↑ / ↑↑ / ↓
Thrombocytopénie	N/↓	↓↓ / ↓↓↓
FSP	↑ / ↑↑	↑↑ / ↑↑↑
D-dimère	↑↑ / ↑↑↑	↑ / ↑↑
Schistocytes sur frottis de sang périphérique	Pas présent	Fréquent

Abréviations: aPTT: temps de thromboplastine partielle activée, PT: temps de prothrombine, FSP: produits de fractionnement de fibrine, N: normal, ↑: augmentation légère, ↑↑: augmentation modérée, ↑↑↑, augmentation marquée, ↓: diminution légère, ↓↓: diminution modérée, ↓↓↓: diminution marquée.

Tableau VII : Montrant la différence des paramètres de coagulation entre le COVID-19 et la septicémie conventionnelle [93].

En général, les tests de coagulation (Temps de prothrombine et TCA) sont prolongés lorsque le taux des facteurs de coagulation est inférieur à 50%, suite à leur consommation au cours de l'évolution de la maladie. Cependant, à un stade plus précoce de la maladie, les tests de coagulation peuvent être raccourcis en raison de l'hypercoagulabilité. Selon plusieurs études un TP élevé mais pas le TCA, avait un risque accru de formes sévère et mortelles à l'admission, peut-être parce que la coagulopathie induite par le covid-19 est favorisée par une septicémie, où la voie de coagulation exogène, mais pas endogène, qui est fortement activée (exposition du facteur tissulaire est forte comme on a déjà vu dans la physiopathologie).

Le TP et le TCA ont des valeurs limitées pour la stratification du risque et le pronostic chez les patients COVID-19 pour plusieurs raisons :

- Les résultats de différentes études concernant Le TP et le TCA chez les patients covid-19 sont souvent contradictoires
- Leurs valeurs se situent souvent dans les plages de référence à l'admission chez la plupart des patients COVID-19.
- L'influence de leur valeur par plusieurs facteurs tel que le traitement anticoagulant et le déficit en facteur de coagulation qu'un certain nombre de patients peut avoir.

Mais la surveillance dynamique de ces tests de coagulation est fortement recommandée [92].

Selon les protocoles médicaux, lignes directrices ou consensus consultés, ces différents bilans seraient indiqués à l'inscription du patient à l'urgence et de manière quotidienne aux USI, certaines lignes directrices européennes ont émis des propositions sur la prévention de la MTEV et des modalités de suivi biologique de l'hémostase chez les patients COVID-19 hospitalisés afin d'orienter rapidement la prise en charge en cas de risque. Dans ce contexte certains protocoles, dont celui publié par le GIHP et le GFHT recommandent, en plus de contrôler les D-dimère toutes les 48 heures, de contrôler également d'autres paramètres d'hémostase, dont le TP, le TCA, la numération plaquettaire et le fibrinogène lorsque le risque thrombotique est élevé [58].

En conclusion : Le dysfonctionnement de la coagulation est étroitement lié à la gravité de la maladie et affecte le pronostic des patients atteints de COVID-19. Un faible taux de plaquettes avec un taux élevé de d-dimère, de fibrinogène ou un TP prolongé à l'admission, peuvent servir d'indicateurs de risque

d'agression accrue et de progression sévère de la maladie du COVID-19, permettant ainsi un dépistage précoce des patients gravement malades. Ces paramètres de coagulation sont nécessaires de toute urgence pour la stratification des risques et pour surveiller activement la gravité de la maladie. Un suivi étroit de ces paramètres, dès l'admission à l'hôpital, permet aussi d'assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de la covid-19 avec une meilleure optimisation des allocations des ressources pendant la pandémie.

2.2. Marqueurs inflammatoires :

Plusieurs marqueurs inflammatoires ont été marqués comme prédictifs de formes sévère et/ou mortel tels que la CRP, ferritine, procalcitonine et l'interleukine 6.

La CRP est un marqueur réputé de l'inflammation. Elle s'agit d'une protéine de la phase aigüe synthétisée principalement par les hépatocytes sous le contrôle de Plusieurs facteurs dont l'IL-6, l'IL1- β ou encore le TNF- α . Son taux peut s'élever considérablement dans les formes sévères pouvant atteindre des centaines de milligrammes par litre et osciller par la suite en fonction de l'évolution et de l'efficacité des traitements envisagés. Une CRP plus élevée a été liée à des aspects défavorables de la maladie COVID-19, tels que le développement du SDRA, des niveaux de troponine-T plus élevés avec des lésions myocardiques, et la mort. Selon les protocoles médicaux, lignes directrices ou consensus consultés, le dosage de la CRP lors de l'inscription du patient à l'urgence est fortement conseiller. Certains recommandent en plus d'effectuer ce type d'analyse à intervalle régulier chez les patients hospitalisés en soins aigus, ou plutôt lorsqu'il y a une dégradation clinique ou lorsqu'une tempête cytokinique est suspecter, et de manière quotidienne chez les patients hospitalisés aux USI.

La ferritine est une protéine de la phase aiguë, son niveau de production peut s'élever très rapidement au cours d'un processus inflammatoire. Selon les données tirées d'après quelques études observationnelles conduites majoritairement en Chine, il a été suggéré que la ferritine pourrait être un marqueur de détérioration clinique puisqu'un niveau élevé a été associé à un risque accru d'évolution sévère de l'infection chez les patients COVID-19. Un comité d'experts dont la discussion avait pour but de préciser les analyses de laboratoire pertinentes chez les patients COVID-19 positif a conclu que bien que le dosage de la ferritine ne soit pas de routine dans certains milieux, il pourrait, selon certains membres, être pertinent dans un contexte de COVID-19 lors de l'inscription à l'urgence, au besoin chez les patients hospitalisés en soins aigus et à intervalle régulier aux USI.

La procalcitonine est le précurseur de la calcitonine qui n'est quasiment pas détectable dans le plasma de sujets sains, mais sa valeur peut augmenter au cours d'une infection bactérienne. Les résultats d'une méta-analyse incluant 4 articles, tous menés en Chine, publiée par une équipe italienne suggèrent que le suivi régulier des taux de procalcitonine pourrait permettre de prédire l'évolution vers une forme plus grave. Cette méta-analyse réalisée par Lippi et al, montre que l'augmentation des valeurs de procalcitonine est associée à un risque presque cinq fois plus élevé de développer des infections graves chez les patients malades. Puisque la synthèse de la procalcitonine est souvent inhibée par l'interféron- γ , dont le taux augmente considérablement lors des infections virales, il n'est pas surprenant, selon les experts, que la valeur de la procalcitonine reste dans la fourchette de référence chez la plupart des patients présentant une forme bénigne de la maladie. Une augmentation importante de la

procalcitonine refléterait donc une possible co-infection bactérienne chez ceux qui développent une forme grave de l'infection, favorisant ainsi la complication de tableau clinique. D'autre part cette augmentation de la procalcitonine pourrait être maintenue par des concentrations accrues d'interleukine (IL-6, TNF- α et IL-1 β) qui sont souvent présents en abondance durant l'orage cytokinique qu'on rencontre souvent dans les formes graves. Le dosage de la procalcitonine semble surtout intéressant lorsqu'une co-infection bactérienne est suspectée permettant ainsi de guider l'antibiothérapie.

Un autre biomarqueur émergent pour covid-19 est l'interleukine-6, il s'agit d'une cytokine pro-inflammatoire pleiotrope produite en réponse à des lésions tissulaires et à des infections. C'est une molécule clé dans la régulation de l'inflammation aiguë, en induisant la synthèse des protéines de la phase aiguë telles que la CRP, ferritine et le fibrinogène. Ubiquitaire, sa production est assurée par plusieurs types cellulaires et exerce ses effets biologiques en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques : Le récepteur spécifique de l'IL-6 (IL6-R), qui existe sous deux formes : soluble et membranaire, lui permettent d'agir à plusieurs niveaux et d'une manière systémique. Son dosage fait l'objet d'un certains nombres d'études dans le contexte de la pandémie actuelle, avec des conclusions parfois divergentes quant à son utilité clinique et sa précision diagnostique. Selon neuf études observationnelles majoritairement conduites en Chine : une augmentation des valeurs d'IL-6 dans le sang a été observée dans 50 à 100% des patients hospitalisés et est souvent associée à une tempête cytokinique, à une évolution défavorable de la maladie et à un taux de mortalité élevé. Certaines études semblent également corréler le taux élevé d'IL-6 avec le risque de développer un SDRA et les besoins de recours à la

ventilation mécanique. Devant l'implication de l'IL-6 dans la pathogénèse de la maladie COVID-19, le traitement par le Tocilizumab (inhibiteur du récepteur de l'IL-6) a été proposé dans le traitement des formes sévères ou critiques de COVID-19 avec des résultats cliniques très prometteurs, une diminution de l'IL-6 semble indiquer l'efficacité du traitement, tandis que son augmentation évoque une évolution défavorable de la maladie. En dehors d'un protocole de recherche et d'un syndrome de libération de cytokine, le dosage de l'IL-6 n'a pas été jugé pertinent puisque les marqueurs inflammatoires mesurés en routine tel que la ferritine et la CRP notamment, suffisent généralement à guider les décisions cliniques et apprécier l'efficacité thérapeutique [58] [95].

Un patient présentant une fièvre incessante, une lymphopénie, une thrombopénie, une hyperferritinémie au-delà de 2000 ng / ml, une Hypofibrinogénémie avec un taux élevé d'interleukine-6, peut être en faveur d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire (HLHs), qui est un syndrome hyperinflammatoire systémique, sous-reconnu, caractérisé par une hypercytokinémie fulminante et mortelle entraînant un syndrome de détresse respiratoire aiguë voir une défaillance multi-organiques. Chez les adultes, la HLHs est le plus souvent déclenchée par des infections virales septicémiques. Son diagnostic repose essentiellement sur un ensemble de critères appelé le Hscore [96].

Paramètre	Nombre de points (critères de notation)
Immunosuppression sous-jacente connue ^a	0 (non) ou 18 (oui)
Température (° C)	0 (<38,4), 33 (38,4–39,4) ou 49 (> 39,4)
Organomégalie	0 (non), 23 (hépatomégalie ou splénomégalie) ou 38 (hépatomégalie et splénomégalie)
Nombre de cytopénies ^b	0 (1 lignée), 24 (2 lignées) ou 34 (3 lignées)
Ferritine (ng / ml)	0 (<2 000), 35 (2 000–6 000) ou 50 (> 6 000)
Triglycéride (mmoles / litre)	0 (<1,5), 44 (1,5–4) ou 64 (> 4)
Fibrinogène (g / litre)	0 (> 2,5) ou 30 (≤2,5)
Transaminase glutamique oxaloacétique sérique (UI / litre)	0 (<30) ou 19 (≥30)
Caractéristiques de l'hémophagocytose lors de l'aspiration de la moelle osseuse	0 (non) ou 35 (oui)

Tableau VIII : Montrant les différents paramètres inclus dans le Hscore permettant de générer une probabilité de présence de HLHs, à noter que l'hémophagocytose médullaire n'est pas obligatoire pour un diagnostic de HLHs. Les Hscore supérieurs à 169 sont sensibles à 93% et spécifiques à 86% de HLHs [96].

Donc il serait raisonnable de faire un bilan comportant la mesure de la ferritine, du fibrinogène, des triglycérides et des transaminases, pour calculer le Hscore lorsqu'une lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire est suspectée en particulier devant une organomégalie fébrile (hépatomégalie et /ou splénomégalie).

3. Signes radiologiques :

Dans l'absolu, l'imagerie thoracique n'a jamais prouvé son utilité dans l'atteinte virale des voies aériennes inférieures, La littérature là concernant est néanmoins déjà devenue plus riche et intéressante durant les épidémies précédentes du SARS et du MERS, pointant les anomalies observées sur la radiographie thoracique (RT) comme un des critères de la définition du SARS par l'OMS. Cependant, durant les premiers mois de 2020, plusieurs articles ont déjà été publiés sur l'imagerie du COVID-19, montrant une certaine efficacité dans la détection des anomalies précoces de la pneumonie virale COVID-19 permettant le triage des patients qui nécessitent d'être isolé ou non durant leur hospitalisation, en attendant les résultats de la RT-PCR.

L'efficacité de la TDM est très variable d'une série d'étude à l'autre, avec une spécificité moyenne inférieure à 50 % et une sensibilité moyenne généralement supérieure à 90 % mais qui varie en fonction du temps écoulé à partir de l'apparition des premiers signes : plus de 80 % entre J0-J5, et presque 99 % entre J6-J11. Cependant une TDM faussement négative dans les stades très précoces de la maladie a été rapporté pas mal de fois, ce qui contre-indique généralement la TDM comme test de dépistage chez les patients asymptomatiques. Par comparaison, la sensibilité de la RT-PCR dans les premières séries était assez variable et se situait entre 37 et 83 % (en moyenne de l'ordre de 70 %) en fonction de la durée des symptômes, de la charge virale et de la qualité du prélèvement, alors que la spécificité était parfaite.

La première vague de séries chinoises a ainsi rapporté de nombreux exemples de patients avec un test PCR négatif mais avec des anomalies scanographiques en faveur d'une pneumopathie virale. Dans une étude publiée

par Ai et al. Concernant 1041 patients pris en charge à Wuhan entre janvier et février 2020, 888 (88 %) avaient des lésions pulmonaires à la TDM alors que seulement 601 (59 %) avaient une RT-PCR positive.

Si les séries chinoises recommandaient la TDM en première intention, les préconisations américaines et européennes ne vont que peu en ce sens. Pour les patients suspects de COVID-19, La RT est souvent l'examen de première intention, la TDM ne serait indiquée qu'en seconde intention, en cas de RT indéterminée ou négative, s'il y a une discordance entre la RT et la clinique, ou en cas de sévérité ou de détérioration clinique.

Selon la société médicale internationale de radiologie thoracique, Fleischner Society :

- Une imagerie est indiquée en cas de suspicion de COVID-19 chez des malades nécessitant une hospitalisation indépendamment du résultat du test RT-PCR. Car même en cas de positivité, l'imagerie pourrait identifier des anomalies cardio-pulmonaires sous-jacentes qui seraient utiles pour la stratification du risque pour une éventuelle aggravation clinique.
- Elle est également indiquée en cas d'aggravation des symptômes chez les patients covid-19 positifs.
- Elle n'est pas indiquée comme dépistage chez des patients asymptomatiques ni chez les patients covid-19 confirmés présentant une symptomatologie légère à modérée, ne nécessitant pas d'être hospitalisé [97].

En pratique, trois situations seront possibles :

- Si le scanner est très évocateur de COVID-19, le patient est hospitalisé dans un secteur « COVID », en attendant les résultats de la RT-PCR pour confirmer le diagnostic ;
- Si le scanner évoque un autre diagnostic (pneumonie franche lobaire aigue bactérienne, décompensation cardiaque gauche), le patient est hospitalisé en secteur non-COVID ;
- Si le scanner est indéterminé, le degré de la probabilité clinique avec le résultat de la RT-PCR seraient déterminant pour orienter le patient.

Les anomalies scanographiques les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des plages d'opacités en verre dépoli, qui peuvent être arrondies ou nodulaires, ils sont souvent bilatéraux, multifocales et asymétriques. L'atteinte prédomine généralement dans les régions périphériques, postérieures et basales, Les lobes inférieurs sont les plus atteints alors que le lobe moyen est le moins touché par la pneumopathie [98].

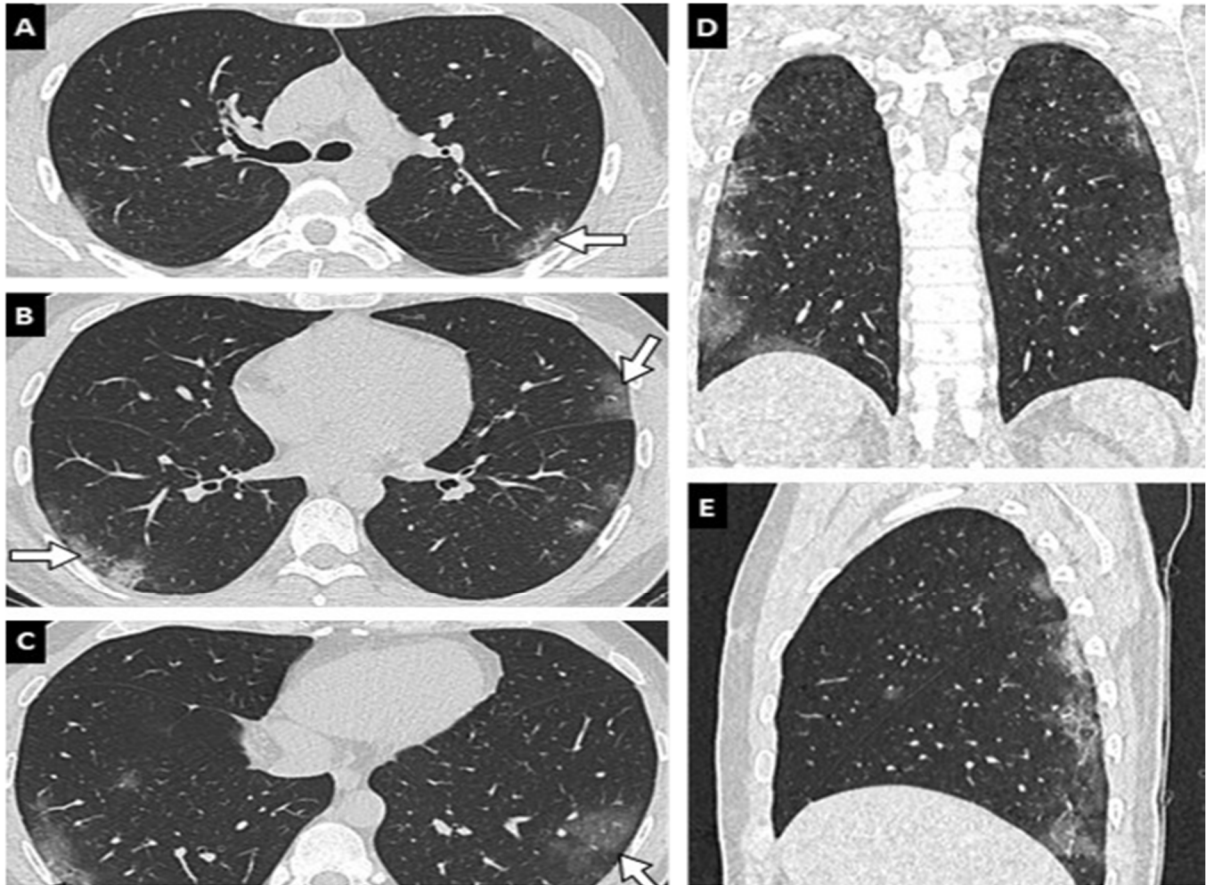


Figure 25 : Présentation TDM typique de pneumonie COVID-19 chez un patient âgé de 35 ans. TDM sans injection de produit de contraste en coupes axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E). Plages de verre dépoli (flèches) sous-pleurales, bilatérales, prédominant dans les régions postérieures [98].

La présentation classique du COVID-19 pourrait être assez proche de celle d'autres pneumopathies virales, mais la répartition périphérique des lésions, l'épaississement péribronchovasculaire et la présence de fines réticulations seraient plus souvent retrouvés dans la pneumonie COVID-19.

Les plages en verre dépoli ont tendance à évoluer au cours du temps, à la fois en densité et en étendue. Le suivi scanographique montre que le verre dépoli peut évoluer vers un aspect dit de « crazy paving » (superposition de verre dépoli et de réticulations intralobulaires) et/ou de condensations parenchymateuses plus ou moins rétractiles. L'atteinte scanographique est maximale au dixième jour puis on observe le plus souvent une diminution progressive des opacités parenchymateuses en taille et en densité. Il semble que dans la plupart des cas, le rétablissement du parenchyme pulmonaire soit obtenu au bout d'un mois environ. Une fibrose pulmonaire séquellaire a cependant été décrite pour les formes initialement sévères.

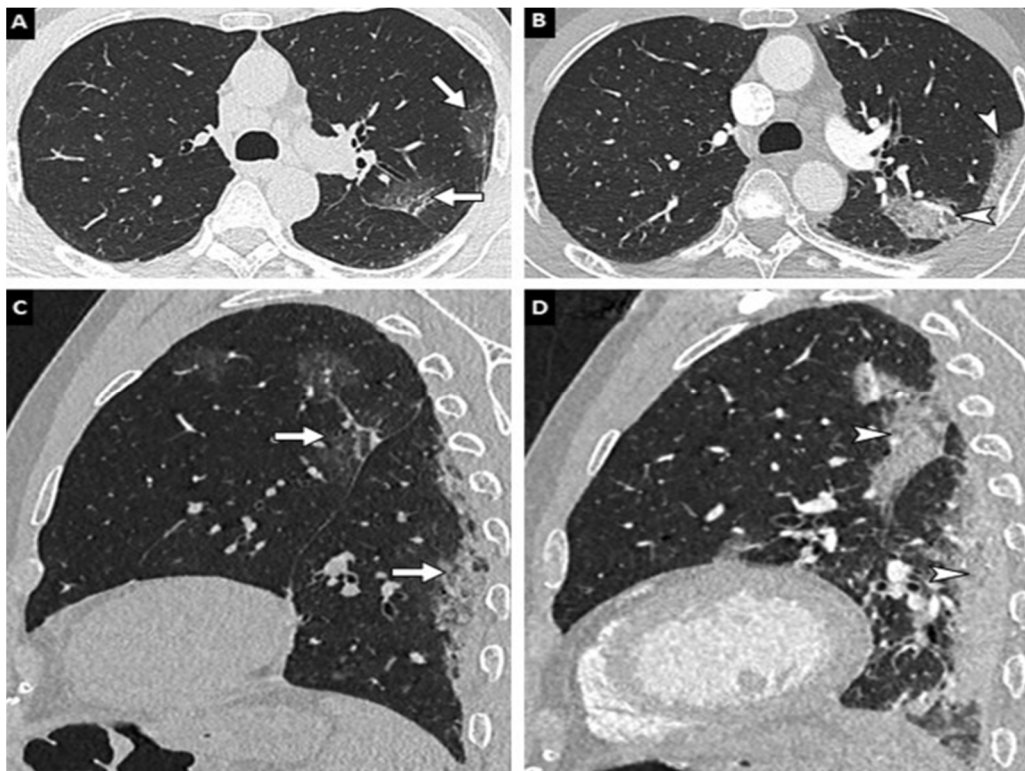


Figure 26 : Montrant la progression des lésions scanographiques de la pneumonie COVID-19 chez un patient âgé de 58 ans. TDM sans injection réalisé au début de la symptomatologie (A, C) et après une semaine d'évolution (B, D). Les zones pathologiques initialement en verre dépoli (en flèches) laissent place à des plages de condensation légèrement réticulées et rétractiles (têtes de flèche) [98].

L'extension des lésions parenchymateuses sur le scanner est le principal signe de gravité scanographique, plusieurs études rapportent une corrélation directe entre le degré de l'étendue des lésions pulmonaire et la sévérité clinique, La Société d'imagerie thoracique a recommandé de schématiser l'atteinte pulmonaire selon une classification visuelle en 5 stades, basée sur le pourcentage de parenchyme pulmonaire lésé :

- Atteinte absente ou minime (< 10 %),
- Modérée (10–25 %),
- Étendue (25–50 %),
- Sévère (50–75 %)
- Critique (> 75 %)

Les condensations parenchymateuses, la distorsion architecturale, les bronchectasies de traction ainsi que l'épanchement pleurale seraient aussi des marqueurs de gravité [98].

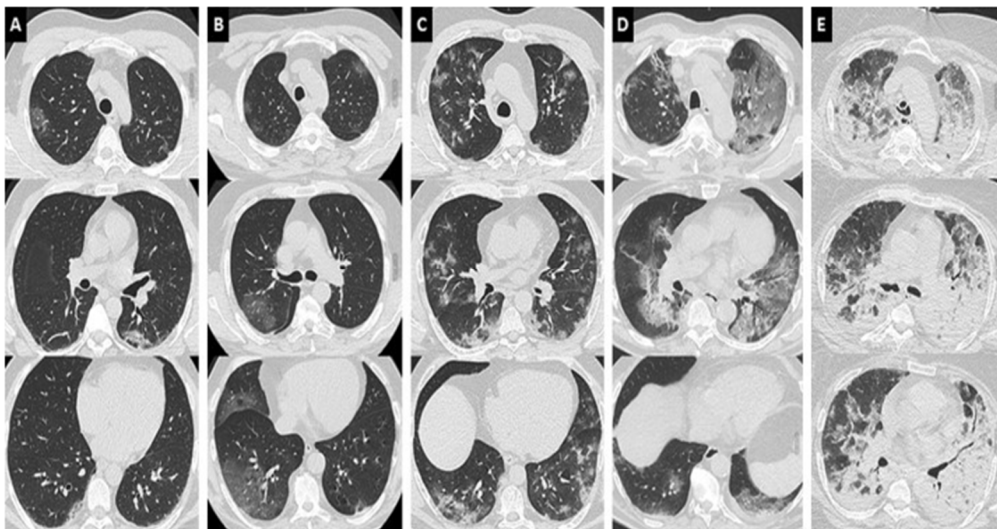


Figure 27 : Montrant les Différents degrés d'atteinte parenchymateuse lors de la pneumonie COVID-19. (A) : minime < 10 %, (B) : modérée 10-25 %, (C) : étendue 25-50 %, (D) : sévère 50-75 %, (E) : critique > 75 %, Une atteinte diffuse et des condensations déclives font évoquer également un syndrome de détresse respiratoire aigu (E) [98].

Les patients gravement malades, qui nécessitent des soins dans l'USI et/ou une ventilation mécanique surtout s'ils présentent un taux élevé de D-dimères, sont à haut risque pour développer une embolie pulmonaire aiguë en lien avec l'orage cytokinique qui caractérise les formes sévères. Par conséquent, l'utilisation d'un scanner injecté plutôt qu'un scanner de routine sans contraste peut être envisagée pour ces patients [99].

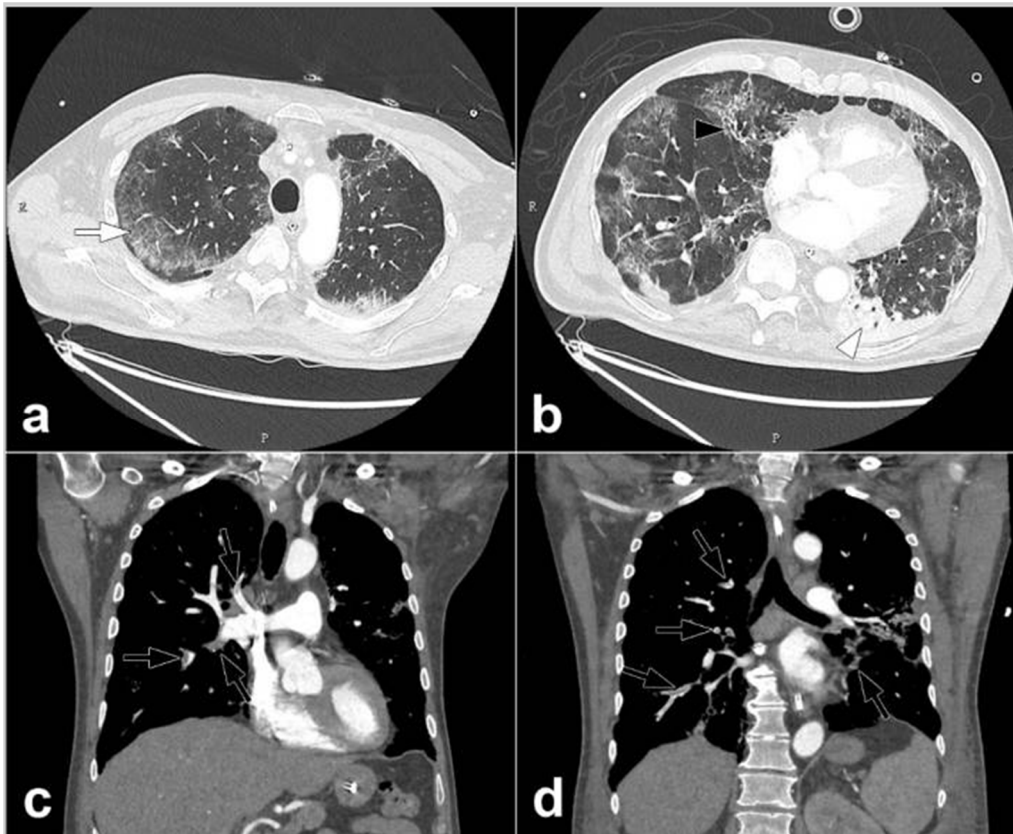


Figure 28 : Angioscanner pulmonaire d'un homme âgé de 68 ans. Les images scanographiques axiales (fenêtres pulmonaires) (a, b) montrent des opacités périphériques en verre dépoli (flèche) associées à des zones de condensation parenchymateuse (têtes de flèches). Des réticulations interlobulaires, des bronchectasies (flèche noire) et une distorsion architecturale pulmonaire sont présentes. L'atteinte pulmonaire a été estimée entre 25% et 50%. Les réformations scanographiques coronales (fenêtres du médiastin) (c, d) montrent une embolie pulmonaire lobaire et segmentaire bilatérale (flèches noires) [99].

En conclusion L'imagerie scanographique joue un rôle clé dans la prise en charge de la pneumonie COVID-19, notamment lors du bilan initial en permettant un triage rapide des patients symptomatiques. L'extension lésionnelle en scanner est corrélée à la sévérité clinique et doit être évaluée de façon semi-quantitative par le radiologue. Chez les patients qui présentent une forme sévère de l'infection, une coagulopathie covid-19 induite est fortement probable, et un angioscanner semble donc pertinent dans ce contexte à la recherche d'une éventuelle embolie pulmonaire.

4. Diagnostic virologique :

En plus de la présentation clinique, des marqueurs biologiques et de l'imagerie qui contribuent également au diagnostic du covid-19, la confirmation de cette maladie virale repose sur la détection de l'ARN viral, de l'antigène spécifique ou des anticorps sériques du SARS-CoV-2 dans les liquides biologiques.

La RT-PCR ainsi que le test rapide sont deux méthodes de détection directe qui permettent de confirmer le covid-19 dans la phase précoce des manifestations infectieuses. Alors que la détection indirecte par les tests sérologiques ne sera réalisée que dans la phase ultérieure et après la guérison [101].

4.1. Tests directs :

4.1.1. La RT-PCR :

Pour réaliser une RT-PCR, il faut commencer par une extraction des ARN et les transformer in vitro en ADN par la transcriptase inverse (RT), dans un 2^{ème} temps la PCR permet d'amplifier le fragment d'ADN obtenu en contrôlant l'hybridation, la déshybridation et l'activité enzymatique grâce à des transitions de température répétées de manière cyclique, c'est le principe de la réaction en chaîne. Grâce à un marquage fluorescent de l'ADN qui favorise l'émission d'une fluorescence à chaque fois que les copies de l'ADN virale sont produites, la RT-PCR en temps réel permet de mesurer l'évolution au cours du temps et d'avoir des résultats de façon presque immédiate avant que le processus ne soit terminé [100].

Bien que la spécificité de la RT-PCR pour le diagnostic de la COVID soit élevée, sa sensibilité dépend largement de plusieurs facteurs tels que le moment du prélèvement, l'expérience du médecin qui pratique l'écouvillonnage nasopharyngé, type d'échantillon et de la qualité de la méthode PCR utilisée.

- Un test très précoce chez un patient dans la phase présymptomatique, ou très tardif chez un patient en voie de guérison, peut ne pas être informatif puisque la charge virale est indétectable, celle-ci est certainement plus accélérée la veille et les premiers jours lors de l'éclosion des symptômes.

- Un prélèvement non conforme effectué par exemple à l'entrée des fosses nasales et non pas en site profond en contact avec la muqueuse du nasopharynx tel que recommandé peut être source de faux négatifs [101].

- Une étude publiée par Wang et al. Sur 1070 prélèvements obtenus chez 205 patients covid-19 positif afin de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement, a montré que le prélèvement le plus sensible était par ordre décroissant : Le lavage broncho alvéolaire (93%) _ Les expectorations (72%) _ Les écouvillonnages nasopharyngés (63 %) _ Les écouvillonnages oropharyngés (32 %). Selon la recommandation des différents auteurs, ces deux derniers types de prélèvement doivent être répété pour atténuer le taux des faux négatifs [102].

Au Maroc, la technique de référence pour la détection qualitative de l'ARN viral repose sur la RT-PCR sur écouvillonnage nasopharyngé. Cette technique nécessite du temps, or le nombre d'appareils et leur capacité sont limités. Des diagnostics rapides sont donc proposés.

4.1.2. Les tests rapides de détection des antigènes du virus sars-cov-2 :

Il s'agit d'un test immuno-chromatographique qui permet la détection rapide en quelques minutes de l'antigène du SARS-CoV-2 sur un échantillon nasopharyngé. Ce test de screening rapide, qui constitue une alternative à la RT-PCR, permet de prendre rapidement des décisions cliniques et de quarantaine. Cependant sa sensibilité < 60% alors que sa spécificité est de l'ordre de 99%. Sa faible sensibilité constitue donc un handicap majeur pour une utilisation visant à détecter tous les cas COVID-suspects [101].

	Tests RT-PCR (polymerase chain reaction)	Tests de détection antigénique
Objectif	Détection du génome viral (ARN)	Détection des antigènes du virus (protéines)
Utilisation	À la phase aiguë de l'infection	
Prélèvements	Naso-pharyngés ou des voies respiratoires basses	
Intérêt	Haute sensibilité du fait de l'amplification du génome viral	Rapidité d'obtention des résultats liée à la facilité de réalisation du test sur bandelette réactive (15 à 30 minutes)
Limite	Délai d'obtention (théorique) des résultats en 24 heures, lié à la nécessité de réaliser des cycles d'amplification par une machine	Sensibilité faible en cas de charge virale basse

Tableau IX : Une comparaison entre les tests virologiques directs : RT-PCR versus antigéniques [31].

4.2. Tests indirects :

Les tests sérologiques permettent de mesurer des anticorps (IgG et IgM circulants) de patients atteints de COVID-19. On distingue les tests dit tests ELISA et les tests rapides immuno-chromatographiques.

La protéine de la nucléocapside (protéine N) est la protéine la plus abondante des coronavirus, elle s'agit d'une phosphoprotéine hautement immunogène et par conséquent la majorité des anticorps seront développés contre cette protéine, donc les tests qui détectent les anticorps anti-NC seraient les plus sensibles. Cependant les anticorps développés contre la protéine S seraient plus spécifiques (une certaine différence entre la protéine S du SARS-CoV-2 et celle des autres coronavirus comme on a déjà vu dans la physiopathologie partie neuropiline), cette protéine contient le domaine de liaison au récepteur (RBD) qui permet l'attachement au récepteur, donc les anticorps anti-RBD-S devraient être neutralisants. Par conséquent, l'utilisation d'un ou des deux antigènes pour détecter les IgG et les IgM entraînerait une sensibilité élevée [103].

Les IgM se manifestent généralement dans les sept premiers jours suivant l'apparition des symptômes, avec un temps moyen de séroconversion de l'ordre de 10 à 11 jours et un taux de séroconversion presque 100% après 15 jours, mais ils diminuent par la suite assez rapidement pour disparaître après 6 à 7 semaines. Les IgG sont habituellement détectables plus tardivement, généralement 15 jours après le début de l'infection, et leur taux augmente progressivement jusqu'à la 5ème ou 6ème semaine après début des symptômes, persistant généralement au-delà de 7 semaines [101].

Donc les tests sérologiques ne sont pas utiles pour le diagnostic de l'infection, puisque la plupart des personnes malades ne commencent à produire des anticorps qu'après 10 à 11 jours de l'apparition des symptômes, sinon ils seraient indiqués dans les conditions suivantes :

- Patient hospitalisé après J7 et gravement malade. [Tableau clinique ou scanographique évocateur et négativité ou non-réalisation de la RT-PCR].
- Patient symptomatique non grave, après J14. [Tableau clinique évocateur - et négativité ou non-réalisation de la RT-PCR].
- Personnel de santé asymptomatique, du fait de l'exposition particulière au virus et de leur intervention au contact de personnes fragiles.
- Etudes épidémiologiques [104].



***Prise en charge
thérapeutique***

1. Traitement curatif :

Pour le moment aucun traitement particulier permettant de guérir l'infection n'est disponible. La prise en charge thérapeutique d'un patient COVID-19 est avant tout symptomatique : traitement de la fièvre, hydratation, etc. Les formes bénignes peuvent bénéficier d'une prise en charge ambulatoire. Par contre en cas d'hypoxémie, une oxygénothérapie sera indispensable, c'est le motif principal d'hospitalisation. Cependant les travaux issus des précédentes épidémies : SRAS en 2003 et MERS en 2012 fournissent des pistes pour des options thérapeutiques tels que lopinavir / ritonavir, le remdesivir, l'interféron et le plasma du convalescent. En plus de ces options, plusieurs autres médicaments sont actuellement appliqués pour faire face à cette pandémie [105].

1.1. Moyens thérapeutiques :

Thérapie antivirale : chloroquine et hydroxychloroquine, Remdesivir, Lopinavir/ritonavir, Umifenovir, Favipiravir et ribavirine.

Thérapie antibactérienne : azithromycine, amoxicilline + acide clavulanique, moxifloxacine, levofloxacine, céphalosporine de 3^{ème} génération.

Immunomodulateurs : corticostéroïdes, Tocilizumab, interférons, Gammaglobuline, Plasma du convalescent.

Anticoagulants : héparine bas poids moléculaire.

Vitamines et micronutriments : vitamine C, vitamine D, Zinc.

Oxygénothérapie et ventilation mécanique [105].

1.2. Prise en charge des cas de covid-19 au Maroc :

1.2.1. Prise en charge du cas possible :

Voies de découverte d'un cas covid-19 possible :

- Consultation au niveau d'une structure sanitaire.
- Activités de dépistage.
- Suivi des contacts.
- Appel téléphonique : allo 300, allo 141 et Allo veille.

La prise en charge aura lieu en règle, au niveau de structures hospitalières, conventionnelles ou non conventionnelles.

La prise en charge sera démarrée en présence d'un tableau clinique et/ou radiologique très évocateur de Covid-19, faut démarrer le traitement sans délai et après avoir réalisé un bilan pré-thérapeutique, puis faut faire un prélèvement pour confirmation virologique.

1.2.2. Prise en charge du cas confirmé ou probable :

Les cas asymptomatiques seront mis sous traitement de 1 ère intention pendant 7 jours :

- En l'absence de facteurs de risque, ces patients seront traités à domicile, avec un isolement durant les 7 jours de traitement et 7 jours supplémentaires, soit un total de 14 jours d'isolement.
- Afin de détecter précocement tout signe d'aggravation ou effet indésirable du traitement, un suivi médical étroit de l'état de santé de ces patients doit être assuré.

Les cas symptomatiques seront hospitalisés et mis sous traitement de 1 ère intention pendant 10 jours.

1.2.3. Critères de guérison :

Pour un cas symptomatique (confirmé ou probable) : La guérison sera annoncée à l'issue de la période de traitement de 10 jours, en plus de la présence des deux critères suivants :

- Normalisation du bilan biologique.
- Bonne amélioration clinique, avec une apyrexie pendant 3 jour successive.

Pour un cas asymptomatique : la guérison ne peut être évoquée qu'à l'issue des 7 jours de traitement, sans l'apparition d'aucun signe suggestif de la maladie.

1.2.4. Prise en charge en post-guérison :

Le patient doit compléter le confinement pour une durée de 14 jours après le début de la prise en charge (les 14 jours inclus la période d'hospitalisation).

Durant le confinement le patient guéri doit appliquer strictement les mesures suivantes :

- Isolement à domicile dans une chambre individuelle avec le port d'un masque chirurgical en présence d'une tierce personne.
- Les règles d'hygiène individuelle à bien respecter, y compris la désinfection des selles à l'eau de javel au moins 10 minutes avant nettoyage.
- Devant la survenue de n'importe quel signe, le patient doit se présenter à la structure sanitaire de prise en charge la plus proche tout en précisant qu'il a été Covid-19 positif.

1.2.5. Suivi de pharmacovigilance :

Tout patient mis sous traitement de 1er ou de 2ème intention doit être surveillé activement à la recherche d'éventuels effets indésirables.

1.2.6. Protocole thérapeutique :

Traitement de première intention : Chloroquine : 500 mg X 2/j pendant 7 jours ou hydroxychloroquine : 200 mg X 3/j pendant 7 jours en association avec l'Azithromycine : 500 mg le premier jour, puis 250 mg/jour pendant 6 jours.

Traitement de deuxième intention : Association Lopinavir/Ritonavir : 400 mg X 2/j durant 7 jours.

Antibiothérapie : Non systématique, indiquée si surinfection bactérienne. Amoxicilline + acide clavulanique 3g/jour, Levofloxacin 500 mg/jour en une seule prise ou Moxifloxacin 400 mg /jour en une seule prise.

Nébulisation : à utiliser si besoin, en prenant en considération les infections liées aux soins.

Héparine à bas poids moléculaire : si alitement ou risque thrombotique.

Bilan pré-thérapeutique : avant le démarrage du traitement, il est nécessaire de réaliser un bilan minimum qui comporte : Radiographie thoracique, ECG, NFS, Glycémie, CRP, urée, créatininémie, transaminases, ECG.

1.2.7. Critères de transfert en réanimation :

Le transfert en réanimation se fait devant la présence d'au moins un des critères suivants :

- Troubles neurologiques.
- Fréquence cardiaque : > 120 bat/min.

- TA systolique < 90 mmHg.
- Polygnée : FR > ou égale à 30 cycles/mn.
- Saturation en oxygène < 92% sous 4l/min d'O₂ [106].

2. Traitement préventif :

2.1. Mesures non spécifiques :

La prévention vise principalement à éviter la contagion en suspendant tout contact étroit avec une personne suspect ou malade et en mettant en place les principes de base d'une bonne hygiène. Ceci passe notamment par l'instauration de certaines règles comme :

- La distanciation physique en respectant une distance d'au moins un mètre entre vous et les autres.
- L'arrêt des embrassades et des échanges manuels.
- Considérez le port du masque comme normal lorsque vous êtes avec d'autres Personnes.
- Le lavage fréquent des mains avec une solution hydro-alcoolique ou à l'eau et au savon.
- Éviter de toucher le nez, les yeux et la bouche.
- L'utilisation de mouchoirs jetables ou encore la pratique de tousser dans son coude pour éviter la génération d'aérosols.
- La désinfection des surfaces potentiellement contaminées telles que les poignées de portes, boutons d'ascenseurs, les écrans de téléphone... [107].

2.2. Vaccination

Avant la pandémie de Covid-19, aucun vaccin contre une maladie infectieuse n'avait été élaboré en moins d'un an et aucun vaccin n'existait pour lutter contre un coronavirus humain. Il existait toutefois une base de connaissances sur la fonction et la structure des coronavirus, causant des maladies comme le MERS ou le SRAS.

Plusieurs approches technologiques ont été explorées. Certains vaccins ont été favorisés et soutenus institutionnellement et financièrement. Les nouvelles technologies comme les vaccins à vecteur viral et les vaccins à ARN ont ainsi été encouragées. Des technologies plus classiques comme les vaccins de sous-unité protéique et les vaccins à virus inactivé ont également été maintenues. Par contre en 2021, il n'y a aucun vaccin à virus vivant atténué encore disponible.

En avril 2021, selon l'OMS, il y aurait 88 vaccins contre le SARS-CoV-2 accordés ou en phase d'étude clinique, ainsi que 184 vaccins potentiels à l'étude. Certains vaccins analysés lors d'essais cliniques de phase III ont prouvé une efficacité allant jusqu'à 95%. 13 vaccins sont admis par au moins une autorité nationale pour administration au public :

- Pfizer-Biotech et Moderna : vaccins à ARN.
- Oxford-Astra Zeneca, Sputnik, Convidecia et Johnson and Johnson : vaccins à vecteur viral.
- CoronaVac, CoviVac, WIBP-CorV, BBIBP-Corv et Covaxin : vaccins a virus inactivé.
- RBD-Dimer et EpiVacCorona : vaccins de sous-unité protéique.

Plusieurs pays ont mis en place des campagnes de vaccination visant la population à risque, comme les personnes âgées et ceux à haut risque d'exposition. Au 18 avril 2021, 905 millions de doses de vaccin anti-covid ont été administrées dans le monde **[108]**.



Conclusion

La pandémie covid-19, représente un défi sans précédent pour la communauté médicale. Elle se révèle potentiellement grave pour les sujets âgés ou présentant des comorbidités, et aussi pour ceux atteints de maladies hématologiques chroniques. Malgré des mesures prises, la pandémie semble ne pas être sous contrôle et demeure problématique aussi bien sur le plan sanitaire que sur le plan socio-économique.

La symptomatologie liée à l'infection par le SARS-CoV-2 est très polymorphe et multi-systémique, dépassant largement le cadre nosologique respiratoire. L'imagerie thoracique a prouvé son rôle considérable dans la mise au point de cette pneumonie virale, elle a notamment prouvé son efficacité en cas de symptômes respiratoires nécessitant une prise en charge hospitalière permettant ainsi un triage rapide des patients et leur orientation vers le secteur convenable, covid-19 ou non covid-19, en attendant une confirmation virologique par la RT-PCR.

Plusieurs paramètres hématologiques sont perturbés chez les patients atteints de la covid-19, surtout pour ceux nécessitant une hospitalisation. Certaines anomalies sont même associées à une évolution défavorable de la maladie, une admission aux USI ou encore à un taux de mortalité accru.

Certains bilans hématologiques permettent une stratification du risque pour le pronostic, et pourraient permettre l'adaptation et l'orientation de la prise en charge thérapeutique en fonction des risques de complications.

Un suivi étroit de ces paramètres, dès l'admission à l'hôpital, permet donc d'assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de la covid-19 avec une meilleure optimisation des allocations des moyens pendant la pandémie soulageant ainsi la pénurie de ressources médicales.



Résumés

Résumé

Titre : Bilans hématologiques et Covid-19.

Auteur : Zeouay souhail

Encadrant : Pr. Masrar AZLARAB

Mots clés : SARS-Cov2, lymphocyte, D-dimère, pronostic sévère.

Le covid-19 est une maladie infectieuse virale principalement respiratoire causée par un nouveau coronavirus nommé SARS-CoV-2.

C'est une maladie complexe, faisant intervenir des phases virales, inflammatoire et thrombotique. La diversité et l'expression répandue dans l'organisme des récepteurs permettant la pénétration virale, semble expliquer la variété des tableaux cliniques, alors que les réactions immuno-inflammatoires ainsi que les troubles de la coagulation, expliquent surtout l'aggravation de la pneumonie, et l'éventuelle évolution vers une défaillance multi-viscérale, engageant le pronostic vital.

Le taux de lymphocytes est un moyen efficace et un indicateur fiable pour la classification et le pronostic de la maladie : durant le passage d'une forme légère vers une forme grave, le nombre de lymphocyte diminue et reste bas. Au moment où l'état du patient s'améliore, le nombre de lymphocyte remonte vers des taux normaux. Les patients ayant moins de 5 % de lymphocytes, avaient souvent un mauvais pronostic. Il y a donc une corrélation significative entre le taux des lymphocytes sanguins et l'évolution de la maladie.

Les patients covid-19 sévère présentent un risque élevé de complications thrombotiques liées à la coagulopathie induite par le SARS-CoV-2, ce qui aggrave leur pronostic. Les D-dimères ainsi que d'autres biomarqueurs semblent être prédictifs des événements thrombotiques, et leur dosage contribue à la stratification du risque thrombotique et l'optimisation de la prescription des anticoagulants.

Une surveillance dynamique des paramètres hématologiques, dès l'admission à l'hôpital, permet une stratification précoce des risques aux premiers stades de la maladie et donc d'assurer une meilleure prise en charge des patients avec une meilleure optimisation des allocations des moyens pendant la pandémie soulageant ainsi la pénurie de ressources médicales.

Abstract

Title: Hematological assessments and Covid-19.

Author: Zeouay souhail

Supervisor: Pr. Masrar AZLARAB

Key words: SARS-Cov2, lymphocyte, D-dimer, severe prognosis

Covid-19 is a viral infectious disease mainly respiratory caused by a new coronavirus named SARS-CoV-2.

It is a complex disease, involving viral, inflammatory and thrombotic phases. The diversity and widespread expression in the body of receptors allowing viral penetration seem to explain the variety of clinical pictures, while the immuno-inflammatory reactions as well as the coagulation disorders explain above all the aggravation of the pneumonia and the eventual evolution towards a multi-visceral failure, engaging the vital prognosis.

The lymphocyte count is an effective means and a reliable indicator for the classification and prognosis of the disease: during the transition from a mild to a severe form, the lymphocyte count decreases and remains low. As the patient's condition improves, the lymphocyte count rises to normal levels. Patients with less than 5% lymphocytes often had a poor prognosis. Thus, there is a significant correlation between blood lymphocyte count and disease progression.

Severe covid-19 patients are at high risk for thrombotic complications related to SARS-CoV-2-induced coagulopathy, which worsens their prognosis. D-dimer and other biomarkers appear to be predictive of thrombotic events, and their measurement contributes to thrombotic risk stratification and optimization of anticoagulant prescription.

Dynamic monitoring of hematological parameters, from the moment of admission to the hospital, allows for early risk stratification in the early stages of the disease and thus ensures better patient management with better optimization of resource allocation during the pandemic, thus relieving the shortage of medical resources.

ملخص

العنوان: تحاليل الدم وكوفيد 19

الكاتب: سهيل زواي

المشرف: الأستاذ مسرار عز العرب

الكلمات المفتاحية: سارس-كوف-2، الخلايا الليمفاوية، D-dimer، الإنذار الشديد.

كوفيد 19 هو مرض فيروسي معدي يصيب الجهاز التنفسي في المقام الأول وينتج عن فيروس كورونا جديد يسمى سارس-كوف-2.

يعتبر هذا المرض معقدًا، ويمرّ عبر مراحل فيروسية التهابية وتجلطية. يبدو أن التنوع والتعبير الواسع النطاق في المستقبلات التي تسمح بالاختراق الفيروسي يفسر تنوع الصور السريرية، في حين أن التفاعلات الالتهابية المناعية وكذلك اضطرابات التخثر هي من تفسر بشكل أساسي تفاقم الالتهاب الرئوي، وكذا التقدم المحتمل لفشل الأعضاء المتعددة، وهو ما يهدد بالتالي الحياة.

يعد مستوى الخلايا الليمفاوية وسيلة فعالة ومؤشرًا موثوقًا به لتصنيف المرض والتنبيه به: فأتثناء الانتقال من الشكل الخفيف إلى الشكل الحاد، ينخفض عدد الخلايا الليمفاوية ويظل منخفضًا. مع تحسن حالة المريض، يعود عدد الخلايا الليمفاوية إلى المستويات الطبيعية. المرضى الذين لديهم أقل من 5٪ من الخلايا الليمفاوية غالبًا ما يكون تشخيصهم سيئًا. لذلك هناك علاقة كبيرة بين مستوى الخلايا الليمفاوية في الدم وتطور المرض.

يتعرض مرضى كوفيد-19 ذو الحالة الحادة لخطر كبير للإصابة بمضاعفات التخثر المرتبطة بتجلط الدم الناجم عن السارس-كوف-2 مما يسيء عملية التشخيص لديهم. يبدو أن D-dimer وغيره من المؤشرات الحيوية تنبئ بأحداث الجلطة، وبالتالي يساهم قياسها في التصنيف الطبقي لمخاطر الجلطات وتحسين وصفة مضادات التخثر.

تسمح المراقبة الديناميكية لمعايير أمراض الدم، منذ لحظة الدخول إلى المستشفى، بالتصنيف الطبقي للمخاطر في المراحل المبكرة من المرض، وبالتالي تضمن عناية أفضل للمرضى مع تحسين تدبير الموارد أثناء الجائحة، وبالتالي المساهمة في تخفيف النقص في الموارد الطبية.



Bibliographie

- [1]. Chronologie de l'action de l'OMS face à la covid-19, organisation mondiale de la santé. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
- [2]. Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, Coronavirus. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/coronaviruses>
- [3]. M Segondy, les coronavirus humains, Revue francophone des laboratoires, novembre 2020,2020(526) :32-39, Elsevier, doi : 10.1016/S1773-035X (20)30311-7
- [4]. gozlan, m. (27 Mars 2020). Il était une fois les coronavirus. Réalités biomédicales. Récupéré sur <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/03/27/il-etait-une-fois-les-coronavirus>
- [5]. A. Vabret, J. Dina, E. Brison, J. Brouard, F. Freymuth. coronavirus humains (HCoV), Pathol Biol (Paris). 2009 mars ; 57 (2) : 149-60.doi : 10.1016 / j. patbio.2008.02.018.
- [6]. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies, bulletin quotidien covid-19, ministère de la santé, 25 /04/2021, disponible sur : <http://www.covidmaroc.ma/Documents/BULLETTIN/25.4.21.COVID-19.pdf>
- [7]. Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. Option/Bio. 2020 ;31(619) :15-20. Doi :10.1016/S0992-5945(20)30178-1
- [8]. Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain, thèse de doctorat de l'université de Lille récupérée sur : <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/5438cc12-c3c5-44d1-9fce-f6290da83c25>

- [9]. Astrid Vabret et Fabien Miszczak. changement de tropisme de coronavirus. Rev Francoph Lab. 2010 ;2010(423) :63-68. Doi :10.1016/S1773-035X (10)70561-X
- [10]. Markus Hoffmann et al. L'entrée des cellules SARS-CoV-2 dépend de l'ACE2 et du TMPRSS2 et est bloquée par un inhibiteur de protéase cliniquement prouvé. Cellule. 2020 ;181(2) :271-280.e8. Doi : 10.1016 / j. cell.2020.02.052.
- [11]. Ni, W., Yang, X., Yang, D. et al. Rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) dans COVID-19. Crit Care 24, 422 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
- [12]. Anne Claire. ACE2, IEC/ARAI et infections à covid19, thérapie. Disponible sur <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/ace2,-iecarai-et-infections-a-covid-19>
- [13]. Mayi BS, Leibowitz JA, Woods AT, Ammon KA, Liu AE, Raja A (2021) Le rôle de la neuropiline-1 dans COVID-19. PLoS Pathog 17 (1) : e1009153. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009153>
- [14]. Ludovico cantuti-castelvetri, Ravi ojha, Liliana D. Pedro, Minou Djannatian, Jonas Franz et al. La neuropiline-1 facilite l'entrée et l'infectiosité des cellules du SRAS-CoV-2. Science. 2020,370(6518) : 856-860. DOI : 10.1126 / science. Abd2985
- [15]. James L. Daly et al. la neuropiline-1 est un facteur hôte de l'infection par le SARS-CoV-2. Science. 2020,370(6518) :861-865. Doi : 10.1126 / science. Abd3072
- [16]. Rahimi, Nader. 2021. "Lectine de type C CD209L / L-SIGN et CD209 / DC-SIGN : Molécules d'adhésion cellulaire transformées en récepteurs de reconnaissance d'agents pathogènes" Biology 10, no. 1 : 1. <https://doi.org/10.3390/biology10010001>

- [17]. Shimabukuro-Vornhagen, A., Gödel, P., Subklewe, M. *et al.* Syndrome de libération des cytokines. *j. immunothérapie cancer* **6**, 56 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9>
- [18]. V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, Q. Richier. *Rev Med Interne*. 2020 Jun ; 41 (6) : 375-389. Français. Publication en ligne 2020 mai 27. DOI : 10.1016 / j. revmed.2020.05.003
- [19]. Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessous F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis : What goes wrong ? *Microb Pathog.* 2021 ;153 :104799. Doi : 10.1016/j.micpath.2021.104799
- [20]. Wang W, Ye L, Ye L et coll. Régulation à la hausse de l'IL-6 et du TNF-alpha induite par la protéine de pointe du coronavirus du SRAS dans les macrophages murins via la voie NF-kappaB. *Virus Res.* 2007 ; 128 (1-2): 1-8. Doi : 10.1016 / j. virusres.2007.02.007
- [21]. Haga S., Yamamoto N., Nakai-Murakami C., Osawa Y., Tokunaga K., Sata T. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 ;105 :7809–7814. doi : <https://doi.org/10.1073/pnas.0711241105>
- [22]. Kaur S, Bansal R, Kollimuttathuillam S, et al. The looming storm : Blood and cytokines in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Aug 18]. *Blood Rev.* 2020; 100743. Doi : 10.1016/j.blre.2020.100743 Link : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431319/>

- [23]. Alessandro Casini, Pierre Fontana, Frédéric Glauser, Helia Robert-Ebadi, Marc Righini, Marc Blondon. risque thrombotique veineux induit par le SARS-CoV-2 : prévalence, recommandation et perspectives. Rev Med suisse 2020. Volume 16 .951-954.
- [24]. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et risques thrombotiques. Québec, Qc : INESSS ; 2020. 33 p. disponible sur : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Risques_Thrombothiques.pdf
- [25]. Cédric Hermans, Catherine Lambert. Covid-19 une maladie thrombotique ? louvain med 2020 mai-juin ; 139(05-06) :277-282
- [26]. Paul Hofman et Marie-christine copin. Les lésions histologiques pulmonaires associées à l'infection par le SARS-CoV-2. Rev Francoph Lab.2021 jan ;2021(528) :30-35 ; Published online 2021 janv. 7. French. DOI : 10.1016/S1773-035X (20)30391-9
- [27]. Helms, J., Tacquard, C., Severac, F. et al. Risque élevé de thrombose chez les patients atteints d'une infection sévère au SRAS-CoV-2 : une étude de cohorte prospective multicentrique. Intensive Care Med 46, 1089-1098 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x> récupérée sur : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-020-06062-x>
- [28]. Satre Buisson L. (2020). Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. Le praticien en anesthesie reanimation, 24(4), 190–195. <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.07.007>

- [29]. Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie [COVID-19 : Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic]. Rev Med Interne. 2020 May; 41(5):308-318. French. Doi : 10.1016/j.revmed.2020.04.004. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32334862; PMCID: PMC7164907.
- [30]. Larsen JR, Martin MR, Martin JD, Kuhn P, Hicks JB. Modélisation de l'apparition des symptômes du COVID-19. Front Public Health. 13 août 2020; 8: 473. Doi: 10.3389 / fpubh.2020.00473. PMID: 32903584; PMCID: PMC7438535.
- [31]. Dr Michel NAHON. Covid-19 : mise au point quotidienne, Urgences-online. Disponible sur : <https://urgences-serveur.fr/covid-19-mise-au-point-quotidienne.html>
- [32]. Tirolien JA, Garnier M. COVID-19, un syndrome de détresse respiratoire aigu atypique [COVID-19, an atypical acute respiratory distress syndrome]. Prat Anesth Reanim. 2020 Sep ;24(4) :225-229. French. Doi : 10.1016/j.pratan.2020.07.001. Epub 2020 Jul 10. PMID : 32837209 ; PMCID : PMC7351392.
- [33]. C. Huart, K. Le Bras, C. de Toeuf, N. Deggouj, P. Rombaux. Plaintes ORL liées au covid-19. Louvain Med 2020 mai-juin, 139(05-06) :324-329. Disponible sur : <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/huarc.pdf>

- [34]. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 ;77(6) :683–690. Doi :10.1001/jamaneurol.2020.1127
- [35]. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19 : A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020 ;77 :8-12. Doi : 10.1016/j.jocn.2020.05.017
- [36]. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 ;92(6) :552-555. Doi :10.1002/jmv.25728
- [37]. JC Kwong KL Schwartz MA Campitelli H Chung NS Crowcroft T Karnauchow Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018 (378)
- [38]. C. Scavée, A. Pasquet, C. Beauloye. Aspects cardiologiques de l'infection par le covid-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin ,139 (05-06) : 236-246
- [39]. El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, et al. Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1^{er} avril 2020 [COVID-19 pandemic : Impact on the cardiovascular system. Data of 1st April 2020]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2020 ;69(3) :107-114. Doi : 10.1016/j.ancard.2020.04.001
- [40]. Fiorina L, Younsi S, Horvilleur J, et al. COVID-19 et troubles du rythme [COVID-19 and arrhythmias]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2020 ;69(6):376-379. Doi : 10.1016/j.ancard.2020.09.024
- [41]. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Infection des cellules endothéliales et endothéliite dans COVID-19. *Lancette.* 2020 ; 395 (10234) : 1417-1418. Doi : 10.1016 / S0140-6736 (20) 30937-5

- [42]. Manus JM. Symptômes gastro-intestinaux initiaux, autres signes de Covid-19. *Rev Francoph Lab.* 2020 ;2020(522) :16-17. Doi:10.1016/S1773-035X (20)30153-2
- [43]. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study. *Lancet.* 2020 ; 395 : 507-13.
- [44]. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020
- [45]. Huang C, Wang y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 ; 395 : 497-506
- [46]. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* 2020
- [47]. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020
- [48]. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020.
- [49]. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020
- [50]. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H, Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2, *Gastroenterology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.05>

- [51]. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China : retrospective case series. *BMJ*. 2020 ; 368 : m606
- [52]. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China : a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020
- [53]. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 20
- [54]. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China : a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020
- [55]. S. Luo, X. Zhang, and H. Xu, “Don’t overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19).,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020. Doi : 10.1016 / j.cgh.2020.03.043.
- [56]. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 ;138(5) :575–578. Doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
- [57]. M. Baeck, C. Peeters, M. Cuvelier, L. Fameree, E. Harkemanne, F. Ickx, M. Mairlot, M. Matthews, N. Nielens, L. Nobile, R. Thirion et A. Herman. Manifestations cutanées associées au covid-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin ; 139 (05-06) : 247-251
- [58]. institut national d’excellence en santé et en service sociaux (INESSS). COVID-19, anomalies et analyses de laboratoire chez l’adulte. Québec, Qc : INESSS ;2020. 72 p.

- [59]. Dymond T. The Effects of Viral Infection on Lymphocyte Metabolism : A New Perspective on Disease Characterization. *Viral Immunol.* 2018 May ;31(4) :278-281. Doi : 10.1089/vim.2017.0194. Epub 2018 Feb 27. PMID : 29485944.)
- [60]. Burke A, Cunha, Francisco M, Pherez, Paul Schoch, Diagnostic Importance of Relative Lymphopenia as a Marker of Swine Influenza (H1N1) in Adults, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 49, Numéro 9, 15 novembre 2009, Pages 1454-1456, <https://doi.org/10.1086/644496>
- [61]. Zhongping H et al. Effets de l'infection à coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) sur les lymphocytes du sang périphérique et leurs sous-groupes, *journal international des maladies infectieuses*. 2005 novembre.9(6) :323- 330.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.07.014>
- [62]. Zhao Q, Meng M, Kumar R et coll. La lymphopénie est associée aux infections sévères à coronavirus 2019 (COVID-19) : examen systémique et méta-analyse. *Int J Infect Dis.* 2020 ; 96 : 131-135. Doi : 10.1016 / j.ijid.2020.04.086
- [63]. Huang, Wei et coll. « Nombre de sous-ensembles de lymphocytes chez les patients atteints de COVID-19 : une méta-analyse.» *Cytométrie. Partie A : le journal de la Société internationale de cytologie analytique* vol. 97,8 (2020) : 772-776. Doi : 10.1002 / cyto.a.24172
- [64]. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 doi : 10.1016/j.tmaid.2020.101623

- [65]. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Résultats hématologiques et complications du COVID-19. *Suis J Hematol.* 2020 ; 95 (7) : 834-847. Doi : 10.1002 / ajh.25829
- [66]. Tan, L., Wang, Q., Zhang, D. et al. La lymphopénie prédit la gravité de la maladie du COVID-19 : une étude descriptive et prédictive. *Sig Transduct Target Ther* 5, 33 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
- [67]. Xu, H., Zhong, L., Deng, J. et al. Expression élevée du récepteur ACE2 du 2019-nCoV sur les cellules épithéliales de la muqueuse buccale. *Int J Oral Sci* 12, 8 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
- [68]. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. L'IL-19 induit la production d'IL-6 et de TNF- α et entraîne une apoptose cellulaire par TNF- α *J Immunol.* 2002 ; 169 (8) : 4288–4297. Doi : 10.4049 / jimmunol.169.8.4288
- [69]. Aggarwal S, Gollapudi S, Gupta S. Augmentation de l'apoptose induite par le TNF-alpha dans les lymphocytes d'humains âgés : modifications de l'expression des récepteurs du TNF-alpha et activation des caspases. *J Immunol.* 1999 ; 162 (4) : 2154-2161. Disponible sur : <https://www.jimmunol.org/content/162/4/2154.short>
- [70]. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, Gottfried E, Schwarz S, Rothe G, Hoves S, Renner K, Timischl B, Mackensen A, Kunz-Schughart L, Andreesen R, Krause SW, Kreutz M. Effet inhibiteur de l'acide lactique dérivé de cellules tumorales sur les cellules T humaines. *Du sang.* 2007 ; 109 (9) : 3812-3819. Doi : 10.1182 / blood-2006-07-035972.

- [71]. Chong VCL, Lim KGE, Fan BE, Chan SSW, Ong KH, Kuperan P. Lymphocytes réactifs chez les patients atteints de COVID-19. *Br J Haematol.* 2020 ; 189 (5) : 844. Doi : 10.1111 / bjh.16690
- [72]. Soehnlein, O., Steffens, S., Hidalgo, A. et al. Les neutrophiles en tant que protagonistes et cibles de l'inflammation chronique. *Nat Rev Immunol* 17, 248-261 (2017). <https://doi.org/10.1038/nri.2017.10> .
- [73]. Camp JV, CB Jonsson. Un rôle pour les neutrophiles dans les maladies respiratoires virales. *De face. Immunol.*, 8 (2017), p. 1 doi : 10.3389 / fimmu.2017.00550.
- [74]. IE Galani, E. Andreakos. Neutrophiles dans les infections virales : concepts actuels et mises en garde. *J Leukoc. Biol.*, 98 (2015), pp. 557 - 564, 10. Doi : 1189 / jlb.4vmr1114-555r.
- [75]. Naumenko, V., Turk, M., Jenne, CN et al. Neutrophiles dans l'infection virale. *Cell Tissue Res* 371, 505-516 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2763-0>
- [76]. N. Hemmat, A. Derakhshani, H. Bannazadeh Baghi, N. Silvestris, B. Baradaran, S. De Summa. Neutrophiles, cellules immunitaires cruciales ou nocives impliquées dans une infection à coronavirus : une étude bioinformatique. *De face. Genet.*, 11 (2020), p. 641. DOI : 10.3389 / fgene.2020.00641.
- [77]. Guan J, Wei X, Qin S et coll. Suivi continu du statut immunitaire des patients COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020 ; 89 (Pt A) : 107034. Doi : 10.1016 / j. intimp.2020.107034

- [78]. J. Wang, M. Jiang, X. Chen, LJ Montaner. Tempête de cytokines et modifications des leucocytes dans l'infection par le SRAS-CoV-2 légère ou sévère : examen de 3939 patients atteints de COVID-19 en Chine et concepts émergents de pathogenèse et de thérapie. *J. Leukoc. Biol.*, 108 (2,02 mille), pp. 17 – 41. Doi :10.1002 / JLB.3COVR0520-272R.
- [79]. Wang D, Hu B, Hu C et coll. Caractéristiques cliniques de 138 patients hospitalisés atteints d'une nouvelle pneumonie infectée par le coronavirus en 2019 à Wuhan, en Chine [une correction publiée apparaît dans *JAMA*. 16 mars 2021 ; 325 (11) : 1113]. *JAMA*. 2020 ; 323 (11) : 1061-1069. Doi : 10.1001 / jama.2020.1585.
- [80]. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Ratio neutrophiles / lymphocytes à l'admission pour prédire la gravité et la mortalité des patients COVID-19 : une méta-analyse. *Suis J Emerg Med*. 2021 ; 42 : 60-69. Doi : 10.1016 / j. ajem.2021.01.006
- [81]. Lagunas-Rangel FA. Ratio neutrophiles / lymphocytes et ratio lymphocytes / protéines C-réactives chez les patients atteints de coronavirus sévère 2019 (COVID-19) : une méta-analyse. *J Med Virol*. 2020 ; 92 (10) : 1733-1734. Doi : 10.1002 / jmv.25819
- [82]. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P. et al. Le rapport neutrophiles / lymphocytes prédit les patients atteints de maladie grave atteints de la maladie à coronavirus 2019 à un stade précoce. *J Transl Med* 18, 206 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
- [83]. Lippi G, Plebani M, Henry BM. La thrombopénie est associée à des infections sévères à coronavirus 2019 (COVID-19) : une méta-analyse. *Clin Chim Acta*. 2020 ; 506 : 145-148. Doi : 10.1016 / j.cca.2020.03.022

- [84]. Qu R, Ling Y, Zhang YH et al. Le rapport plaquettes / lymphocytes est associé au pronostic chez les patients atteints de coronavirus-19. *J Med Virol.* 2020 ; 92 (9) : 1533-1541. Doi : 10.1002 / jmv.25767
- [85]. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Des paramètres de coagulation anormaux sont associés à un mauvais pronostic chez les patients atteints de pneumonie à nouveau coronavirus. *J Thromb Haemost.* 2020 ; 18 (4): 844 - 847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- [86]. Ariunzaya Amgalan et Maha Othman . Explorer les mécanismes possibles de la thrombopénie induite par le COVID-19 : questions sans réponse. *J Thromb Haemost.* 2020 ;18 (6) : 1514-1516. <https://doi.org/10.1111/jth.14832>. disponible sur <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14832>
- [87]. Sun S, Cai X, Wang H et al. Anomalies du système sanguin périphérique chez les patients atteints de COVID-19 à Wenzhou, Chine. *Clin Chim Acta.* 2020 ; 507 : 174-180. Doi : 10.1016 / j.cca.2020.04.024
- [88]. H. Merdji, L. Sattler, S. Cunat, F. Meziani, J. Helms. Hémostase et covid-19, *Méd. Intensive Réa.* 30(2021). DOI : 10.37051/mir-00062
- [89]. A. Penaloza, P.-M. ROY. Faut-il traiter un biomarqueur ? D-dimères ? urgence 2012. Chapitre 75. Disponible sur : https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Faut-il_traiter_un_biomarqueur_D-dimeres.pdf
- [90]. Jeffrey I, Weitz MD, James C, Fredenburgh PhD et John W Eikelboom. un test en contexte : D-dimer, *J Am Coll Cardiol.* 2017 nov. 70 (19) 2411–2420. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>

- [91]. Tournoys Antoine. Monomère de fibrine quel intérêt en centre hospitalier ? Colloque National des Biologistes des Hôpitaux Strasbourg 2013. Disponible sur : https://collegebvh.org/system/files/fichiers/document/fichiers/a7-tournoys-monomeres_fibrine.pdf
- [92]. Luo L, Xu M, Du M, et al. Early coagulation tests predict risk stratification and prognosis of COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(16) :15918-15937. Doi :10.18632/aging.103581
- [93]. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. coagulation and anticoagulation in covid-19. *Blood Rev*. Octobre 2020. 100761. Doi : 10.1016 / j.blre.2020.100761. PMID : 33067035. PMCID : PMC7543932
- [94]. Lin J, Yan H, Chen H, et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults : A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021 ;93(2) :934-944. Doi :10.1002/jmv.26346
- [95]. A Drissi Bourhanbour et al. Connaissance actuelle de l'immunopathologie du covid-19, *Revue Marocaine de santé publique*. 2020, vol 7, n° 10.
- [96]. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 ;395 :1033–1034
- [97]. A. Mahsouli, M. Grillo, N. Amini, S. Acid, E. Coche, B. Ghaye. Imagerie thoracique du COVID-19, *Louvain Med* 2020 mai-juin ; 139 (05-06) : 360-367.
- [98]. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19 [Imaging of COVID-19 pneumonia]. *Journal D'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle*. 2020 ;3(4) :249-258. Doi : 10.1016/j.jidi.2020.04.011

- [99]. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020 ;296(3) : E186-E188. Doi:10.1148/radiol.2020201544.
- [100]. Agence internationale de l'énergie atomique, détection du virus responsable de la covid-19 à l'aide de la RT-PCR en temps réel.14/04/2020. Disponible sur : <https://www.iaea.org/fr/newscenter/news/detection-du-virus-responsable-de-la-covid-19-a-laide-de-la-rt-pcr-en-temps-reel>
- [101]. J-L. Gala, O. Nyabi, J-F. Durant, N. Chibani, M. Bentahi. Méthodes diagnostiques du covid-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin ; 139 (05-06) : 228-235
- [102]. Wang W, Xu Y, Gao R et al. Détection du SRAS-CoV-2 dans différents types d'échantillons cliniques. *JAMA*. 2020 ; 323 (18) : 1843-1844. Doi : 10.1001 / jama.2020.3786
- [103]. Sethuraman N, Stanleyraj S, City Y, Ryo A, City Y. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. 2020 ;2019 :2019–21.
- [104]. tests diagnostiques ou de dépistage covid-19 : indications. Disponible sur : https://antibioresistance.fr/ressources/covid19/CPias_ARA_Synthese_tests_covidV3.pdf?fbclid=IwAR2GJfGejfMTLQEm0rPZBXcawP67feFDYB2J3aInGiKHz-jmvBQuwdNIntA
- [105]. TRAORE B. et al. Covid-19 : prise en charge thérapeutique, *Revue marocaine de santé publique*, vol 7, n° 10.

- [106]. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies. Prise en charge du covid-19. Mise a jour du 03/08/2020 disponible sur : <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/Mise%20a%CC%80%20jour%20du%20protocole%20de%20prise%20en%20charge%20des%20cas%20Covid%2019.pdf>
- [107]. maladie à coronavirus 2019 (covid-19) : conseil au grand public. Organisation mondiale de la santé (OMS). Disponible sur : https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public?gclid=CjwKCAjwj6SEBhAOEiwAvFRuKJ9rsD8mc6S24H8BIWjxnUlvyYG0hQnwhFH58eluBtfe7EdG__q_8xoCHQ4QAvD_BwE
- [108]. Vaccin contre le covid-19, Wikipédia. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Vaccin_contre_la_Covid-19

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأنا أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجهد العظيم الذي يستحقونه.
 - وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 217

سنة: 2021

تحاليل الدم وكوفيد - 19

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / /

من طرفه

السيد سهيل زواي

المزاد في 12 يناير 1989

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات المفتاحية: سارس- كوف-2؛ الخلايا اللمفاوية؛ D-dimer؛ الإنذار الشديد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

عضو

أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي