



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 425

Soins chirurgicaux programmes
chez les patients covid-19 guéris :
étude prospective
avec revue de la littérature

THESE

Présentée et soutenue publiquement le: / /2021

PAR

Madame Hala HOULI

Née le 28 Janvier 1996 à Kasserine

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Chirurgie; Post Covid-19; Délai; Complications

Membres du Jury :

Monsieur Khalil ABOUELALAA

Professeur d'Anesthésie Réanimation

**Président &
Rapporteur**

Madame Aziza BENTALHA

Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation

Juge

Monsieur Hakim EL KAOUI

Professeur Agrégé de Chirurgie Générale

Juge

Monsieur Abdelhamid JAAFARI

Professeur Assistant d'Anesthésie Réanimation

Juge



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31





**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*

**- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne- <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. <u>Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen de la FMPA</u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale – <u>Directeur du CHIS</u>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

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

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

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

Novembre 1998

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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

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

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE 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. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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
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

**Enseignant militaire*

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*

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

Janvier 2004

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

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

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

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. IDRISS 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 Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI 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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 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 Ezzohra *
 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

Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

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 *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal

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
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale

****Enseignant militaire***

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Physiologie

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

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir	Pharmacologie
Pr.AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr.AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr.AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr.AWABAImahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr.BELAYACHIJihane	Réanimation Médicale
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr.BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr.BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr.BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr.BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr.BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr.BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr.CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr.DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr.DININouzha *	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 JAUDI 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-NOUALIHassane *	Radiologie
Pr.ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr.FIKRI Meryem	Radiologie
Pr.GHFIRImade	Médecine Nucléaire
Pr.IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr.IRAQIHind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr.KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr.KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr.LATIB Rachida	Radiologie
Pr.MAAMARMouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr.MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr.MELHAOUIAdyl	Neuro-chirurgie
Pr.MRABTIHind	Oncologie Médicale
Pr.NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr.OUBEJJAHouda	Chirurgie Pédiatrique

****Enseignant militaire***

Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUIWafa
Pr.RKAINHanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUASLamiaa
Pr.ROUIBAAFedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAHRochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEADI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 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 AbdedaimHatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie

**Enseignant militaire*

Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

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

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

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*

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

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

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

Novembre 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**Enseignant militaire*

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

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 <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAIJaber	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 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

****Enseignant militaire***



Dédicaces



A DIEU, TOUT PUISSANT

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

A mon très cher père Houli Mohamed Lamjed

*Aucun mot et aucune expression ne pourrait décrire
mon amour pour mon cher papa.*

*Merci pour être toujours le meilleur support et pour ne
pas cesser de m'encourager. Tu m'as appris
les premières lettres, aujourd'hui
je te dédie ce travail en désirant être à la hauteur
de tes attentes.*

A ma très chère mère Mhamdi Moufida

*Mon amie, ma sœur, ma confidente, ma mère
A la plus forte des mamans et ma source de bonheur.
A qui je dois tout et pour qui aucun mot ne saurait exprimer
mon amour et ma gratitude.*

*Pour tous les sacrifices que tu n'a jamais cessées de faire
Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*

A mes chers freres Radhi et Mahdi

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et mon attachement.

Merci d'être toujours là pour moi..

Je me sens tellement chanceuse et fière de vous avoir à mes cotés.

Que Dieu vous protège et vous réserve le meilleur avenir et puisse l'amour et la fraternité nous réunissent à jamais.

A la mémoire de mes grands-parents

Ala mémoire de la plus douce tante Leila Mhamdi

Puisse Allah tout puissant vous accorde sa miséricorde et vous accueille dans son vaste paradis.

Mes pensées vont aussi à tous mes amis

Avec qui j'ai partagé des moments de bonheur et des sourire inoubliables

Je vous souhaite un très bon courage et que dieu garde notre amitié.



Remerciements



A Notre Maitre
Et président et rapporteur de Thèse
Monsieur le médecin colonel K.Abouelalaa
Professeur d'anesthésie réanimation
Chef service de blocs opératoires de l'hôpital militaire d'instruction
Mohammed V Rabat.

Je tiens à vous remercier pour votre encadrement tout au long de la réalisation de ce travail, pour votre patience malgré la charge du travail.

J'ai découvert en vous une personne généreuse et modeste.

Merci pour toute information et tout encouragement professeur.

Je vous exprime mon infinie gratitude et mon respect.

A Notre Maitre et juge

Madame Ben Talha Aziza

Professeur d'anesthésie et réanimation

Service d'anesthésie réanimation pédiatrique CHU Ibn Sina Rabat

*Ma reconnaissance est sans fin. Veuillez accepter l'expression
de mes sentiments les plus respectueux.. C'est un immense
honneur que vous acceptez de faire partie de notre jury de thèse.*

A Notre Maitre et juge de thèse

Monsieur le medecin Colonel Jaafari Abdelhamid

Professeur d'anesthesie reanimation

Service d'anesthesiologie de l'hopital militaire d'instruction Mohamed V

*Je vous remercie vivement de l'honneur
que vous me faites en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez croire en l'assurance de mon respect
et de ma considération.*

A Notre maitre, Juge Elkaoui Hakim
Professeur agregé en chirurgie générale
Service de chirurgie viscérale de l'hopital militaire d'instruction
Mohamed V Rabat

Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence.

Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse.

Cet honneur nous touche infiniment
et nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance.



Abréviations



ABREVIATIONS

2019-nCoV	: nouveau coronavirus 2019
ACE2	: enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ALAT	: Alanine aminotransferase
AMM	: autorisation de mise sur marché
ARN	: acide ribonucléique
ARNm	: acide ribonucléique messenger
ASA	: American Society of Anesthesiologists
ASAT	: Aspartate aminotransférase
ATB	: antibiotique
ATCD	: antécédent.
AVC	: accident vasculaire cérébral
AVCI	: accident vasculaire cérébral ischémique
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CCL/CXCL	: Chemokine Ligand
CD	: Cluster de différenciation
CDC	: Center of Disease Control and Prevention
CHC	: carcinome hépatocellulaire
CoV	: Coronavirus
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
CRP	: Protéine C Réactive
DLCO	: Carbon Monoxide Diffusing Capacity
ECG	: électrocardiogramme
EFR	: exploration fonctionnelle respiratoire
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EPI	: équipement de protection individuelle
ESV	: extrasystole ventriculaire
ETT	: échocardiographie trans-thoracique

EVA	: échelle visuelle analogique
FDA	: Food and Drug administration
FEVG	: fraction d'éjection ventriculaire gauche
FiO₂	: fraction inspirée en oxygene
GCSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
HAS	: haute autorité de santé
HCoV	: Human Coronavirus
HER	: Human epidermal growth factor receptor
HMIM-V	: Hôpital militaire d'instruction Mohammed-V
HTA	: hypertension artérielle
IDM	: infarctus du myocarde
IFN	: Interféron
IFNAR	:interferon- α/β receptor
Ig	: Immunoglobuline
IL	: interleukine
IMC	: indice de masse corporelle
IP-10	: l'interféron gamma de 10 kD
IRM	: imagerie par résonance magnétique
LBA	: lavage bronchoalvéolaire
LDH	: lactate déshydrogénase
MCP-1	: monocyte chemoattractant protein-1
MDA-5	: melanoma differentiation-associated protein 5
MERS-CoV	: syndrome respiratoire du Moyen-Orient/ Middle East Respiratory Syndrome
MIP-1 α	: protéine inflammatoire macrophage 1- α
NF-κB	: nuclear factor-kappa B
NK	: Natural Killer
NSP	: protéine non structurale
NT-pro-BNP	:N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé

ORF	: opening reading frame
ORL	:oto-rhino-laryngologie
PaO2	: pression partielle d'oxygène
PD-1	: Programmed cell death protein 1
PEC	: prise en charge
PLP	: Pyridoxal 5-phosphate
PNN	: polynucléaire neutrophile
PP	: polyprotéine
qSOFA	: quick SOFA
RACS	: Royal Australasian College of Surgeons
RBD	: domaine de liaison au récepteur/receptor-bindingdomain
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire
RIG-1	:retinoic acid-inducible gene I
RR	: risque relatif
RT-PCR	:Reverse transcription polymerase chain reaction
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aigue
SFAR	: Socity Francaise d'Anesthesie et de eanimation
TG	: triglycérides
TIM-3	:T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3
TRIM25	: Tripartite Motif Containing 25



***Liste
des illustrations***



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique de la taxonomie et classification (établies par ICTV) de famille des coronaviridae	26
Figure 2: Représentation schématique de la structure d'un SARS-CoV-2	28
Figure 3: Représentation schématique du génome des coronavirus.	30
Figure 4: Schéma du cycle viral du SARS-CoV-2	32
Figure 5: Technique d'un prélèvement nasopharyngée.....	64
Figure 6: Principe de test de détection antigénique SARS-CoV-2.....	71
Figure 7: Cinétique des anticorps au cours d'une infection à SARS-CoV-2.....	72
Figure 8: Test immunochromatographique sur bandelette de nitrocellulose avec les différents résultats possibles.....	75
Figure 9: Figure : Coupes axiales (A, B et C), coronale D et sagittale E d'un scanner thoracique non injecté d'un patient âgé de 35 ans atteint de COVID-19.	82
Figure 10: TDM thoracique non injecté réalisé chez un patient âgé de 58 ans.	83
Figure 11: Mécanismes d'action des différentes thérapies potentielles au cours d'une infection au SARS-CoV-2.	91
Figure 12: Protocole national thérapeutique COVID-19 (dernière version du 04 Aout 2021) ...	94
Figure 13: Algorithme de prise en charge après un report d'une chirurgie selon les dernières mises à jour en Juin 2021 de la SFAR.	179

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Protocole pour l'évaluation objective préopératoire des patients ayant eu une infection à SARS-CoV-2, stratifiée en fonction du degré de sévérité du COVID-19 et du grade de la chirurgie :.....	11
Tableau 2: Patients aux ATCD d'infection à SARS-CoV-2 opérés durant les 9 Mois :.....	15
Tableau 3: Age moyen et sexe des patients aux ATCD d'infection à SARS-CoV-2 opérés :.....	16
Tableau 4: Comorbidités des patients aux ATCD de COVID-19 opérés durant les 9 Mois :.....	16
Tableau 5: Répartition des patients aux ATCD de COVID-19 selon la classification ASA :	17
Tableau 6: répartition des patients selon le type de chirurgie et la pathologie	17
Tableau 7: Répartition des patients aux antécédents d'infection à SARS-CoV-2 selon la sévérité de l'atteinte COVID-19 :.....	18
Tableau 8: Répartition des patients aux ATCD de COVID-19 selon la symptomatologie :	19
Tableau 9: Bilan préopératoire en fonction de sévérité de l'infection à SARS-CoV-2.	20
Tableau 11: Interprétation clinique en fonction de résultats des différents tests diagnostiques.	76



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	5
MATERIELS ET METHODES	7
A. TYPE DE L'ETUDE :.....	8
B. LIEU DE L'ETUDE :.....	8
C. METHODES :.....	9
RESULTATS	14
A. NOMBRE DE PATIENTS :.....	15
B. AGE ET SEXE DES PATIENTS :	16
C. COMORBIDITÉS ET STATUT ASA :.....	16
D. TYPE ET PATHOLOGIE CHIRURGICALE :	17
E. CARACTÉRISTIQUES DE L'INFECTION À SARS-COV-2 :.....	18
F. BILAN PRÉOPÉRATOIRE :.....	20
G. SUITES POST OPÉRATOIRES :.....	20
DICUSSION	21
I. GÉNÉRALITÉS :.....	22
A. Histoire des coronavirus:	22
B. Classification et taxonomie :	25
C. Propriétés virales de sars-cov-2 :.....	27
1. Structure :.....	27
2. Génome de virus :.....	29
3. Cycle de réplicationet pathogenèse :.....	30
4. Emergence de nouvelles variantes du SARS-CoV-2 :.....	32
D. Epidémiologie :	34
1. Données épidémiologiques :.....	34
a) Dans le monde :.....	34
b) Au Maroc :.....	36
2. Réservoir de virus :.....	37

3. Contagiosité :.....	38
4. Transmission :.....	39
a) Gouttelettes et aérosols respiratoires :.....	39
b)Transmission par contact :.....	40
c)Transmission oro-fécale :	41
d)Transmission oculaire :	42
e)Transmission verticale :.....	42
f)Transmission sexuelle :.....	43
g)Transmission sanguine :	43
h)Les urines:.....	44
5.Période d'incubation :	44
6.Facteurs de risque :	44
a)Situations à risque :	44
b) Terrains à risque :.....	45
E. Physiopathologie :.....	47
1. Mise en jeu de la réponse immunitaire antivirale immédiate :.....	47
2. Mécanisme viraux d'échappement à la réponse immunitaire :	48
3. Réponse immunitaire adaptative et amplifiée :	49
a) L'orage cytokinique :.....	49
b) Lymphopénie et épuisement lymphocytaire:.....	50
c)Réponse humorale :.....	50
F.Les manifestations cliniques :.....	52
1. Forme asymptomatique de COVID-19 :	52
2. Forme symptomatique de COVID-19 :.....	52
3. Manifestations respiratoires :.....	53
4. Manifestations extra-respiratoires :.....	55
a) Manifestations ORL :	55
b)Manifestations digestives :	56
c)Manifestations cardiovasculaires :	58
d)Manifestations neurologiques :.....	59

e)Manifestations rénales :	61
f)Manifestations cutanée :	61
g)Manifestations oculaires :	62
G.Diagnostic biologique de l'infection sars-cov-2	63
1.Phase pré-analytique = prélèvement, conservation et transport :	63
2.Phase analytique :	65
a.Les tests de détection directe de virus :	65
i. Biologie moléculaire ; RT-PCR en temps réel :	65
ii. Test rapides de détection d'antigènes viraux (TRD-Ag) :	69
b. Test de détection indirecte du virus :	71
3. Diagnostic biologique non spécifique :	76
H. Diagnostic radiologique :	78
I. Les moyens thérapeutiques :	84
1. Thérapeutiques potentielles :	84
2. Les compléments alimentaires :	92
3. Prescription des AINS :	92
4. Place des ATB :	93
5. Prévention de thrombose veineuse :	93
6. PEC au Maroc :	94
J. La Prévention :	95
1. La prévention secondaire :	95
2. La prévention primaire = la vaccination :	99
Principe :L'ARNm code pour la protéine S duSARS-CoV-2.	100
II. PATIENT POST COVID-19 OU GUERIS DU COVID-19 :	103
A. Incidence des symptômes persistants :	103
B. Les différentes définitions des symptômes persistants au décours d'un COVID-19 utilisées dans la littérature :	103
C. Classification du COVID long »:	105
D. Les facteurs de risques :	107
1. Facteurs de risque clinique et facteurs liés au terrain :	107

2. Facteurs de risque biologique :.....	110
E. Hypothèses étiopathogéniques :.....	110
F. Les manifestations cliniques persistantes après un COVID-19 guéri :.....	113
1. La fatigue :.....	113
2. Les manifestations psychologiques :.....	114
3. Les manifestations pulmonaires :	115
4. Les manifestations cardiovasculaires :.....	118
5. Les manifestations ORL :.....	120
6. Les manifestations neurologiques :.....	121
7. Les manifestations musculo-squelettiques :.....	122
8. Les manifestations dermatologiques :.....	123
9. Autres :.....	123
G. Les anomalies biologiques au cours d'un « COVID long » :	123
H. Le diagnostic positif d'un « COVID long » :.....	124
III. CHIRURGIE ET ANESTHÉSIE POSTCOVID-19 :.....	126
A. Évaluation anesthésique préopératoire :	126
B. Évaluation Clinique Et Paraclinique particulière d'un Patient Guéri d'une Infection A Sars-Cov-2 Proposée par La HAS :.....	129
1. Une évaluation pulmonaire :	129
2. Une évaluation cardiaque :	133
3. Évaluation neurologique :	136
4. Les troubles somatiques fonctionnels :	138
5. La fatigue :.....	138
6. Les manifestations ORL :.....	140
7. Les examens biologiques à demander:.....	140
C. Dépistage préopératoire et infectiosité chez un patient covid-19 guéri :.....	141
D. Protocole générale proposé par la SFAR :.....	144
1. Modalité de consultation pré-anesthésique :	144
2. Information du patient :.....	145
3. Mesures de protection de personnels de santé et des patients :.....	145

4.Particularités de la prise en charge anesthésique en peropératoire :.....	149
E.La morbimortalite postoperatoire chez les patients covid19 gueris.....	152
F.Les delais optimaux d'une chirurgie programmee chez un patient covid-19 gueris : .	156
G.impact de report de chirurgie elective et recommandations :	157
1.Les tumeurs digestives :	158
a)Cancer du pancréas :.....	158
b)Les tumeurs gastriques :	159
c)Les tumeurs œsogastriques :	161
d)Les tumeurs primitives de foie :.....	162
e)Les tumeurs colorectales :.....	164
2.Les tumeurs gynécologiques :	165
a)Le cancer de l'ovaire :	165
b)Le cancer de sein :.....	166
i.Le cancer du sein invasif à l'exclusion de la thérapie néoadjuvante :.....	166
ii.Carcinome canalaire in situ (CCIS) :.....	167
iii.Chirurgie après une chimiothérapie néoadjuvante :	168
iv.Thérapie néoadjuvante et adjuvante et le calendrier chirurgical :	169
3.Les tumeurs urologiques :	169
a)Les tumeurs de la prostate :	169
b)Les tumeurs rénales :.....	170
c)Les tumeurs de la vessie :	171
4.Le mélanome :	171
5.Les tumeurs bien différenciées de la thyroïde :.....	173
6.Le sarcome :	174
H.Les criteres d'evaluation de rapport benefice/risque d'une chirurgie elective en periode de pandémie covid-19 selon la societe française d'anesthesie et reanimation (sfar) :	175
I.Algorithme devant une decision de report d'une chirurgie elective chez un patient covid gueri selon la sfar :	177

LES LIMITES DE L'ETUDE	180
CONCLUSION	182
RESUMES	184
BIBLIOGRAPHIE	188



Introduction



En Décembre 2019, suite à l'émergence d'un certain nombre de cas de pneumonie d'origine inconnue dans la province de Hubei en Chine, le syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus de type 2 (SRAS-CoV-2) a été identifié comme le virus à ARN responsable de la "maladie à coronavirus 2019" (COVID-19). Ce virus s'est rapidement propagé à travers le monde entier, le 11 Mars 2020 l'OMS a déclaré officiellement une pandémie mondiale [1]

Les connaissances sur le COVID-19 se sont accentuées particulièrement sur la phase aiguë de l'infection, où la présentation clinique d'une infection à SARS-CoV-2 peut varier d'une forme asymptomatique, légère voir un SDRA ou une défaillance multiviscérale.

Cependant une étude récente menée aux Etats Unis a révélé que 35% des patients présentent une symptomatologie persistante au décours d'une infection à SARS-CoV-2 et ceci 14 à 21 jours après un test dépistage positif. Ce taux était de 26% chez des sujets jeunes sans antécédents pathologiques notables. [2]

Cette entité clinique regroupant l'ensemble des symptômes persistants est connue sous le nom de "syndrome post-COVID", "COVID long" ou "COVID-19 chronique" dont l'étiopathogénie et les caractéristiques clinicobiologiques restent encore mal élucidés. [3]

Bien que la pandémie continue à se poursuivre et avec la reprise de l'activité de la chirurgie programmée et l'assouplissement de mesures restrictives ainsi que la réintégration de milliers de malades ayant eu une infection à SARS-CoV-2 dans la communauté et qui vont se présenter pour une chirurgie programmée; les anesthésistes réanimateurs ainsi que les chirurgiens se retrouvent face à une

nécessité d'établir des normes bien définies et des lignes directrices pour la pratique de la chirurgie. Il est donc approprié de considérer les effets à plus long terme du COVID sur le risque chirurgical d'une part et d'autre part sur l'augmentation de morbidité postopératoire devant une infection antérieure à SARS-CoV-2.

Il existe peu de données concernant l'impact d'antécédent de COVID-19 sur l'évolution postopératoire; une grande étude de cohorte prospective internationale, multicentrique faite autour de 140,231 patients représente actuellement la seule étude rapportant des données robustes concernant le moment optimal de la chirurgie au décours d'une infection à SARS-CoV-2. Cette étude suggère qu'un report de la chirurgie de 7 semaines ou plus après un COVID-19 est le délai qui s'associe à moins de morbidité postopératoire mais ceci doit être toujours discuté et mis en balance avec les éventuelles risques possibles de ce report. [4]

Pour cela, plusieurs sociétés d'anesthésie et de chirurgie ont essayé de proposer des recommandations générales en ce qui concerne l'activité de chirurgie programmée chez des patients guéris d'un COVID-19. Mais aucun d'entre elle n'a arrivé à proposer des lignes directrices bien détaillées en ce qui concerne l'évaluation préopératoire ainsi que la stratification du risque chirurgical des sujets qui se présentent pour une chirurgie programmée après d'une infection à SARS-CoV-2.

On note qu'il existe actuellement un seul article basé sur l'expérience d'un centre de l'Oregon aux Etats Unis qui propose un protocole d'évaluation préopératoire des patients auparavant testés positifs au COVID et qui sont programmés pour une chirurgie.[5]

Une nécessité de standardisation des recommandations s'avère toujours indispensable.

Dans ce contexte nous avons procédé à une étude cohorte prospective au niveau des Pôles d'anesthésie Réanimation et de Chirurgie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V incluant les patients atteints d'une infection antérieure à SARS-CoV-2 qui ont été admis pour une chirurgie programmée au décours de laquelle nous avons essayé de faire une évaluation des complications postopératoires et de faire une revue de littérature récente sur les séries et les recommandations proposées par les sociétés savantes.



Objectifs



Les objectifs de ce travail sont :

- D'essayer d'évaluer le taux de complications postopératoires spécifiques pour les patients atteints d'une infection antérieure à SARS-CoV-2 qui ont été admis pour une chirurgie au service des blocs opératoires de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.
- Faire une mise au point sur les risques et la physiopathologie des complications post opératoires au décours d'une infection à SARS-CoV-2.
- Accomplir une revue de la littérature à propos des recommandations sur les délais sécuritaires pour la pratique d'une chirurgie chez les patients aux antécédents d'une infection à SARS-CoV-2.



***Matériels
et Méthodes***



A. TYPE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude prospective et descriptive d'une série de patients ayant des antécédents récents d'une infection à SARS-CoV-2 documentée et planifiés pour une intervention chirurgicale programmée au bloc opératoire de l'Hôpital d'Instruction Militaire Mohamed V « HMIMV » de Rabat sur une période de 09 mois entre Septembre 2020 et Mai 2021.

B. LIEU DE L'ETUDE :

Cette étude a été réalisée au sein deux services : le service d'anesthésiologie et celui des blocs opératoires de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

Le service des Blocs opératoires appartenant à l'HMIMV de Rabat est composé de :

- Bloc A : 10 salles affectées aux différents services chirurgicaux pour la chirurgie propre.
- Bloc S : 4 salles mutualisées avec une programmation faite par spécialité et par journée de la semaine.
- Bloc U : Bloc urgent comportant 2 salles consacrées à l'activité chirurgicale urgente.
- Bloc R : 2 salles pour l'activité de la chirurgie urologique.

C. METHODES :

Nous avons mené une étude prospective sur une période de 09 mois depuis Septembre 2020 jusqu'à le mois de Mai 2021 répertoriant tous les patients admis au bloc opératoire de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V pour une chirurgie programmée.

Tous les patients ayant déjà été infectés par le SARS-CoV-2 ont été inclus dans la présente étude. Une analyse a été effectuée pour les caractéristiques démographiques de ces patients, les données de l'examen préopératoire, la nature de la chirurgie programmée, les antécédents d'infection à SARS-CoV-2, sa sévérité, la notion de séjour en réanimation, l'intervalle de temps entre la chirurgie et les complications postopératoires précoces.

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de plus de 18 ans.
- Chirurgie programmée.
- ATCD d'atteinte COVID-19 confirmée.

Critères d'exclusion :

- Patients âgés moins de 18 ans.
- Chirurgie Urgente.
- Absence de confirmation biologique par RT-PCR de l'atteinte COVID-19.
- Une infection à SARS-CoV-2 en périopératoire.
- Patients opérés sous anesthésie locale.

Protocole adopté par le service d'anesthésiologie de l'HMIMV :

Dans notre étude, une anamnèse et un examen clinique complet doivent être faits lors de la consultation préanesthésique pour tous les patients qui ont des antécédents d'une infection à SARS-CoV-2 et qui sont programmés pour une chirurgie sous anesthésie générale.

Les exigences minimales avant de procéder à la chirurgie comportent une résolution complète des symptômes associés à une infection à SARS-CoV-2 et un temps de guérison clinique adéquat :

- Nous avons choisi un temps de récupération minimum de 4 semaines pour les patients ayant eu une infection asymptomatique à SARS-CoV-2 et de 6 à 8 semaines pour les patients symptomatiques, étant donné qu'il existe actuellement peu de données sur le temps de récupération.
- L'interrogatoire et l'examen clinique mettent l'accent sur l'évolution du COVID-19 présenté par chaque patient, les symptômes pouvant être en rapport avec des complications occultes du COVID-19.

En plus de ces exigences de base, des examens complémentaires objectifs sont demandés en fonction de la gravité de la symptomatologie présentée au cours de l'infection à SARS-CoV-2, de la complexité de la procédure chirurgicale et de la nécessité d'une anesthésie générale (tableau 1).

Ces examens servent à évaluer la fonction cardiopulmonaire du patient, le bilan d'hémostase et les marqueurs biologiques de l'inflammation.

Toute valeur anormale peut indiquer une résolution incomplète de la maladie, qui fait augmenter éventuellement le risque de complications per ou postopératoires.

Tableau 1: Protocole pour l'évaluation objective préopératoire des patients ayant eu une infection à SARS-CoV-2, stratifiée en fonction du degré de sévérité du COVID-19 et du grade de la chirurgie :

Grade de la chirurgie	Chirurgie mineure et/ou sous anesthésie générale	Chirurgie majeure
Examen	Asymptomatique	Symptomatique
Radio des poumons	Oui	Oui
ECG	Oui	Oui
Écho cardiographie	Non, si l'examen cardiaque, et les paramètres vitaux sont normaux.	Considérer selon de la sévérité de la maladie.
D-Dimères	Non	Oui
Fibrinogène	Non	Oui
LDH, Ferritinémie, Albumine	Non	Considérer selon de la sévérité de la maladie

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient : l'âge, le sexe, le statut physique ASA, l'existence des comorbidités pulmonaires, l'indication de l'intervention chirurgicale ; le grade de la chirurgie (majeure/mineure).

- L'âge a été classé selon 3 tranches.
- Le sexe.
- Les données de l'examen clinique préopératoire : Le statut physique de l'American Society of Anesthesiologists a été classé en grade 1 à 2 ou 3 à 5.
- La nature de l'acte chirurgicale programmé.
- Les antécédents d'une infection à SARS-CoV-2, sa sévérité avec la notion

de séjour en réanimation, l'intervalle entre la chirurgie et les complications postopératoires précoces.

- Les indications de la chirurgie ont été classées comme suit : pathologie bénigne ou néoplasique.

Définitions :[6]

- Une infection antérieure à SARS-CoV-2 : a été définie comme un diagnostic de COVID-19 posé à l'aide d'un RT-PCR sur un écouvillon nasopharyngé 7 jours ou plus avant la date de la chirurgie.
- L'infection périopératoire à SARS-CoV-2 : a été définie comme un diagnostic de COVID-19 posé dans les 7 jours précédant la chirurgie jusqu'au 30^{ème} jour après l'opération. Le jour de l'opération étant considéré comme le jour 0.

Les malades atteints d'une infection à SARS-CoV-2 peuvent présenter des manifestations cliniques, allant de l'absence de symptômes jusqu'à un tableau clinique sévère.

En général, les malades avec un COVID-19 peuvent être regroupés en catégories selon la sévérité du tableau clinique. Toutefois, les critères de chaque catégorie peuvent se chevaucher ou varier d'une ligne directrice clinique, d'un essai clinique à l'autre et l'état clinique d'un patient peut changer au fil du temps :

- Infection asymptomatique ou pré symptomatique : Les patients dont le test de dépistage d'une infection à SARS-CoV-2 est positif à l'aide d'un test virologique (c.-à-d. un test d'amplification des acides nucléiques ou bien un test antigénique), mais qui ne présentent aucun signe en rapport avec une infection à SARS-CoV-2.
- Infection bénigne : Les patients qui présentent l'un des signes cliniques

variés associés à une infection à SARS-CoV-2 (notamment fièvre, toux, odynophagie, malaise, des céphalées, des myalgies, nausées, vomissements, diarrhée, perte du goût et/ou de l'odorat), mais qui présentent pas ni une dyspnée ni une imagerie thoracique anormale.

- Forme modérée : Les patients qui présentent des signes d'infection des voies respiratoires inférieures lors de l'évaluation clinique ou à l'imagerie et qui présentent une saturation en oxygène (SpO₂) ≥ 94 % à l'air ambiant.
- Forme grave : Personnes ayant une SpO₂ < 94 % à l'air ambiant, un rapport entre la pression partielle artérielle de l'oxygène et la fraction de l'oxygène inspiré (PaO₂/FiO₂) < 300 mm Hg, une fréquence respiratoire > 30 cycles/min ou des infiltrats pulmonaires > 50 %. Les malades qui ont présenté une insuffisance respiratoire, un état de choc septique et/ou une défaillance multiviscérale.



Résultats



A. NOMBRE DE PATIENTS :

**Tableau 2: Patients aux ATCD d'infection à SARS-CoV-2
opérés durant les 9 Mois :**

Patients opérés durant la période de l'étude	6431
Patients aux ATCD de COVID-19 opérés	66

Durant la période de l'étude 6431 patients ont été programmés pour des interventions chirurgicales réalisées aux blocs opératoires de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V à Rabat.

66 patients avaient des antécédents d'une infection à SARS-CoV-2 révélés lors de l'interrogatoire de l'évaluation pré-anesthésique. Soit une prévalence de 1,02 %.

Nous n'avons pas connaissance d'aucun patient dont l'intervention chirurgicale a été retardée ou bien annulée en raison d'anomalies découvertes lors dans leurs évaluations.

Par contre, l'opération a été retardée en raison d'impératifs de temps seulement pour 2 patients.

B. AGE ET SEXE DES PATIENTS :

Tableau 3: Age moyen et sexe des patients aux ATCD d'infection à SARS-CoV-2

opérés :

	Total (N = 66)	%
Âge moyen	58.5	30 – 75
30 –54 ans	20/66	30,3
55–64 ans	23/66	34,8
≥ 65 ans	23/66	34,8
Femelle	22/66	33,3
Mâle	44/66	66,6

L'âge moyen de nos patients est de 58,5 dont 34,8% ont plus de 65 ans avec une prédominance masculine et un sexe/ratio de 2 (deux fois plus d'hommes que de femmes).

C. COMORBIDITÉS ET STATUT ASA :

Tableau 4: Comorbidités des patients aux ATCD de COVID-19 opérés durant les 9 Mois :

Asthme-BPCO	4/66	6.06%
Diabete	11/66	16.6%
Hypertension arterielle	25/66	37.8%
Autre cardiopathie	4/66	6.06%
Neoplasie	9/66	13.6%

L'HTA est la comorbidité la plus retrouvée chez nos patients avec un taux de 37,8% vient après le diabète et la pathologie néoplasique.

**Tableau 5: Répartition des patients aux ATCD
de COVID-19 selon la classification ASA :**

ASA	Nombre	%
I –II	50/66	75,7
III-IV	16/66	24,24

Sur l'ensemble des patients de notre série 75% ont un statut ASA I ou II par ailleurs le ¼ ont été classé ASA III à IV

D. TYPE ET PATHOLOGIE CHIRURGICALE :

Tableau 6: répartition des patients selon le type de chirurgie et la pathologie .

Type de chirurgie	Nombre	%
Bénigne	27/66	40
Tumorale	39/66	60
Pathologie	Nombre	%
ORL	6	9
Gynécologique	5	7,5
Digestive et hépatobiliaire	25	37,8
Thoracique	2	3
Uroprostatique	9	13,6
Traumatologique et orthopédique	10	15,1
Neurochirurgie	3	4,5
Autres	6	9

E. CARACTÉRISTIQUES DE L'INFECTION À SARS-COV-2 :

Tableau 7: Répartition des patients aux antécédents d'infection à SARS-CoV-2 selon la sévérité de l'atteinte COVID-19 :

Sévérité	Nombre	%
Formes non sévères	48/66	72,7
Formes sévères	18/66	27,3

48 patients ont eu une forme non sévère soit 72,7% alors que 18 patients soit 27,3 % ont rapporté des formes symptomatiques sévères ayant nécessité une hospitalisation.

Tableau 8: Répartition des patients aux ATCD de COVID-19 selon la symptomatologie :

	Total des patients 66	Formes non sévères 48	Formes sévères 18
Asymptomatique	15/66	15 /48	-
Signes respiratoires	30/66	12/48	18/18
Dyspnée	30 /66	16/48	14/18
Toux sèche	35/66	24/48	11/18
Fièvre	49/66	33/48	16/18
Signes digestif	11/66	6/48	5/18
Fatigue	49 /66	34/48	15/18
Palpitation	9/66	6/48	3/18
Vertiges	7/66	2/48	5/18
Mal de tête	13/66	6/48	7/18
Admission à l'hôpital	42/66	24/48	18/18
Séjour en réanimation	7/66	-	7/18

Sur les 66 patients de notre série 18 ont présenté des formes sévères soit 27,3% de notre collectif dont la majorité ont présenté une symptomatologie respiratoire.

Pour les 48 patients ayant présenté des formes non sévères 15/48 soit 31,2% ont été asymptomatiques : patients qui ont été diagnostiqués soit comme un cas de contact, soit de manière systématique.

La fièvre était rapportée par 49 patients et les signes digestifs seulement chez 11 patients. Enfin 42/66 patient ont été hospitalisé soit 63,6 % et 7 d'entre eux ont été hospitalisés en réanimation.

F. BILAN PRÉOPÉRATOIRE :

Tableau 9: Bilan préopératoire en fonction de sévérité de l'infection à SARS-CoV-2.

	Total des patients 66	Formes non sévères 48	Formes sévères 18
Radiographie poumon	51/66	33/48	18
ECG	46/66	28/48	18
Echocardiographie	12/66	2/48	10/18
TDM thoracique	6/66	-	6/18
D-Dimères	3/66	-	3/18

La radiographie des poumons a été demandé systématiquement chez 51 patients alors que la TDM thoracique n'a été sollicitée que chez 6 patients des formes sévères. Enfin les D-Dimères ont été réalisés chez 3 patients ayant une notion de séjour en réanimation.

G. SUITES POST OPÉRATOIRES :

Nous avons relevé que seulement 4/66 patients ont présenté une complication postopératoire soit 6,06% dont :

- 2/66 (3,03%) ont présenté une infection du site opératoire.
- 1/66 (1,51%) un sepsis sur une infection urinaire.
- 1/66 (1,51%) un saignement postopératoire.
- Aucun décès n'a été enregistré.
- Aucune complication thromboembolique n'a été enregistrée.
- Aucune complication pulmonaire n'a été enregistrée.



Discussion



I. GÉNÉRALITÉS :

A. Histoire des coronavirus:

Les premiers coronavirus ont été découverts initialement chez les animaux comme suit :[7]

- en **1937** : description de coronavirus chez les poules : *Aviancoronavirus*.
- Initialement appelé Infection Bronchitis Virus (IBV).
- en **1946** : description de coronavirus chez le porc : *alphacoronavirus 1*.
- Initialement appelé Transmissible Gastro-Enteritis Virus (TGEV).
- en **1949** : description de coronavirus chez les souris : *murine coronavirus*.

Anciennement appelé Murine Hepatitis Virus (MHV).

On note alors que l'appellation « coronavirus » n'a été instauré que tardivement et ceci dans le premier rapport du comité internationale de taxonomie des virus (ICTV), en 1971.

Les premiers coronavirus chez l'homme (HCoV) ont été isolés depuis les années 1960, dont, 4 souches de ces coronavirus humains ont été responsables de manifestations cliniques bénignes :

- HCoV-229 : isolé en 1967.
- HCoV-OC43 : isolé en 1967.
- HCoV-NL63 : identifié en 2004 aux Pays-Bas (NL pour Netherlands).
- HKU1 : identifié en 2005 à Hong Kong (HKU pour Hong Kong University).

Par ailleurs, 2 souches ont été responsables de manifestations cliniques sévères voir mortelles, causant de véritables épidémies en Asie de l'Est et en Moyen Orient et ceci au cours de 2 dernières décennies : Le syndrome respiratoire aigue sévère (SRAS) et le syndrome respiratoire du moyen orient (MERS),

Ces deux coronavirus dits émergents ont donc généré un intérêt d'études pour les HCoV négligés auparavant.

Le SARS-CoV-1 est l'agent pathogène responsable de SARS.

Il avait infecté en 2002, 8096 personnes dans 29 pays principalement en Chine, en Hong Kong et dans la Province de Guangdong avec 774 décès soit un taux de létalité de 9.6%. [7]

Le MERS-CoV isolé en Arabie Saoudite en 2012.

Il avait provoqué l'infection de 2494 personnes avec 858 de décès soit un taux de létalité de 38%. [7]

Cette épidémie a été localisé à la péninsule arabique, d'où vient son nom.

Il s'agit d'une zoonose pour ces 2 virus, dont l'hôte naturel est les chauves souris, probablement transmis à l'homme à travers un hôte intermédiaire : la civette pour le SRAS-CoV-1 et le dromadaire pour le MERS. [7]

En Décembre 2019, devant l'apparition de plusieurs cas de pneumopathie d'étiologie inconnue, en Chine –ville de Wuhan située dans la Province de Hubei,

Le principal groupe de patient c'est avéré lié à un marché de fruit de mer à Wuhan. [8]

Les recherches ont permis donc l'identification d'un nouveau coronavirus : initialement nommé 2019-nCoV puis le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV 2) selon l'ICTV en raison d'une similitude du génome de 79% avec le SARS-CoV-1.[9]

La maladie causée par ce virus est nommée par l'OMS : COVID-19.

Le 30 Janvier 2020, l'organisation mondiale de santé OMS a déclaré suite à l'épidémie causée par ce nouveau coronavirus à Wuhan : une urgence mondiale.[10]

Le 24 Février 2021, l'OMS a déclaré devant la rapidité de l'étendue de propagation du virus à travers le monde que le SRAS-CoV-2 est capable de provoquer une épidémie pandémique.[10]

Le 11 Mars 2020, l'OMS déclare officiellement la pandémie de la maladie à SRAS-CoV2 (COVID19). [10]

B. Classification et taxonomie :[11]

Actuellement, les coronavirus (CoV) font partie de l'ordre des *Nidovirales*, sous ordre des *Cornidovirinaes* et à la famille des *Coronaviridae* qui présente 2 sous familles :

Letovirinae et *Orthocoronavirinae*.

Les Letovirinae présentent un seul genre : c'est l'*Alphaletovirus*.

Les Orthocoronavirinae sont divisés en 4 genres : *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus*.

Le genre Betacoronavirus est lui-même subdivisé en 4 clades : clade A, B, C et D.

La classification des coronavirus a été basée sur l'organisation génomique et la relation phylogénétique.

Les coronavirus humains sont ainsi classés :

- HCoV-NL63, HCoV-229E : sont des alphacoronavirus .
- HCoV-OC43, HCoV-HKUI, SARS-CoV-1, MERS-CoV : sont des betacoronavirus.

Pour le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, il s'agit d'un *Betacoronavirus de clade B*.

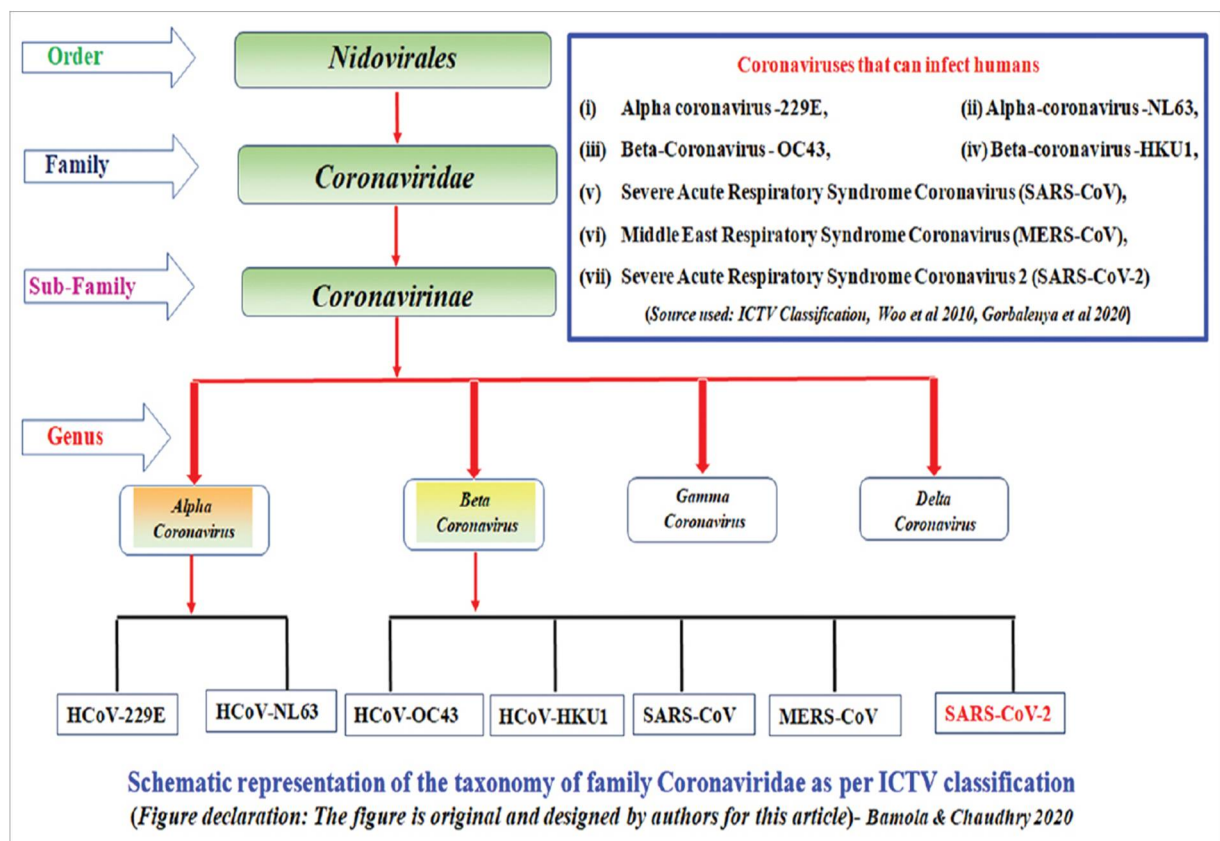


Figure 1: Représentation schématique de la taxonomie et classification (établies par ICTV) de famille des coronaviridae.[12]

Bien que, Alpha et Betacoronavirus sont responsables d'infections principalement chez les mammifères ainsi que les chauves souris, Delta et Gammacoronavirus infectent surtout les oiseaux.

C. Propriétés virales de sars-cov-2 :

1. Structure : [13]

C'est un virus de forme sphérique faisant 60 à 220nm de diamètre, enveloppé.

Il présente une nucléocapside formée par une protéine N liée à l'ARN génomique monocaténaire, de polarité positive et non segmenté.

L'enveloppe du virus est formée d'une double couche lipidique, elle porte à sa surface des protéines structurales :

Protéine S (Spike), protéine E (enveloppe) et protéine M (matrice ou membrane) et l'hémagglutinine estérase HE.

*Protéine S : c'est une glycoprotéine disposée en couronne à la surface du virus, lui conférant son aspect caractéristique au microscope électronique, d'où le nom corona (couronne en latin).

Formée par 2 parties fonctionnelles, la partie globulaire ou S1 qui présente une grande diversité génétique et permet la liaison du virus aux récepteurs de la cellule hôte.

La partie tige ou S2, qui permet la fusion de l'enveloppe viral et la membrane de la cellule.

*Protéine M : c'est la protéine de structure la plus abondante, elle joue un rôle dans l'assemblage des particules virales, ainsi sa liaison avec la protéine N permet donc de bien stabiliser la nucléocapside, en formant le complexe ribonucléoprotéique.

*Protéine E : c'est la plus petite des protéines de structure, elle participe dans la production ainsi que la maturation des particules virales.

*L'hémagglutinine estérase HE : présente chez les Betacoronavirus de clade A. Elle est caractérisée par une certaine homologie avec la protéine HEF (Hemagglutinin-Estérase Fusion) de virus de l'influenza C.

Elle possède une activité acétyl-estérase qui permet un rôle majeur dans la diffusion de l'infection, par fixation et destruction de récepteurs de l'acide sialique qui se trouvent à la surface de la cellule hôte.

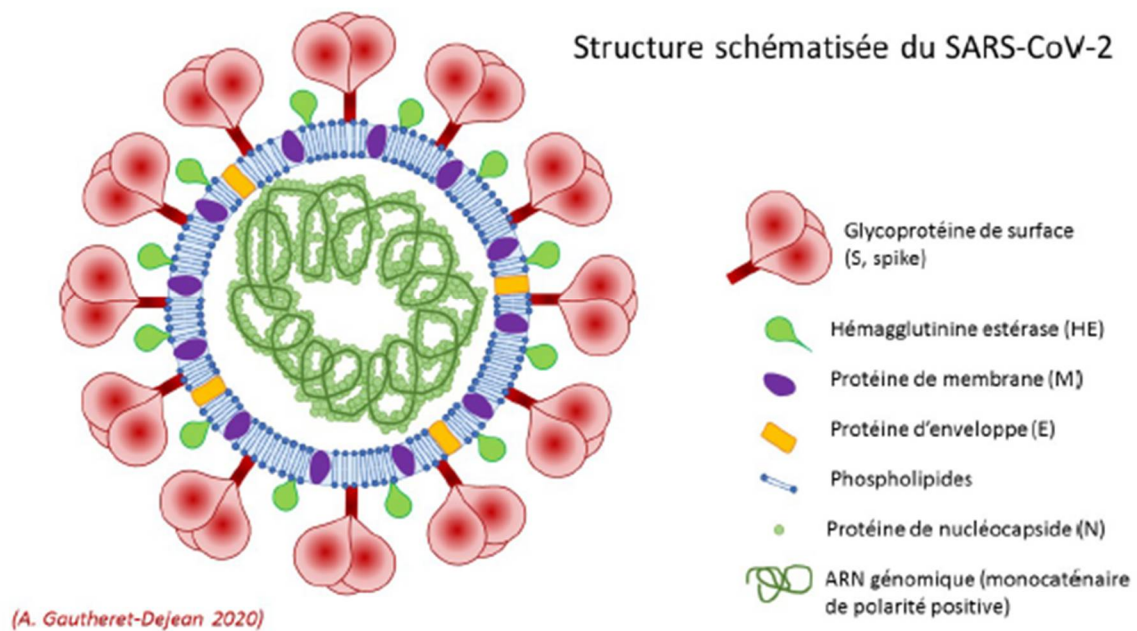


Figure 2: Représentation schématisée de la structure d'un SARS-CoV-2.[14]

2. Génome de virus :[15]

Il s'agit d'un génome monocaténaire, non segmenté et de polarité positive.

C'est le plus grand génome des virus à ARN, présentant une taille d'environ 30 Kilobases (Kb).

Ce génome est caractérisé par une grande plasticité due aux mutations, recombinaisons et délétions, ce qui lui donne son fort pouvoir évolutif. (9)

Il se compose principalement d'une partie non codante 5' - 3' et d'une partie codante représentée par les cadres de lecture ouverts (ORF =Open Reading Frame).

Le premier ORF, qui est l'ORF 1 a et b, il correspond au 2/3 de l'ARN viral et traduit 2 poly protéines : pp1a et pp1b, qui codent pour 16 protéines non structurales (NSP), impliquées dans la réplication/transcription, notamment NSP12 qui correspond à ARN polymérase.

Les protéines essentielles de structure S, E, M, N, HE ainsi que d'autres protéines accessoires sont ainsi codées par le 1/3 restant du génome.

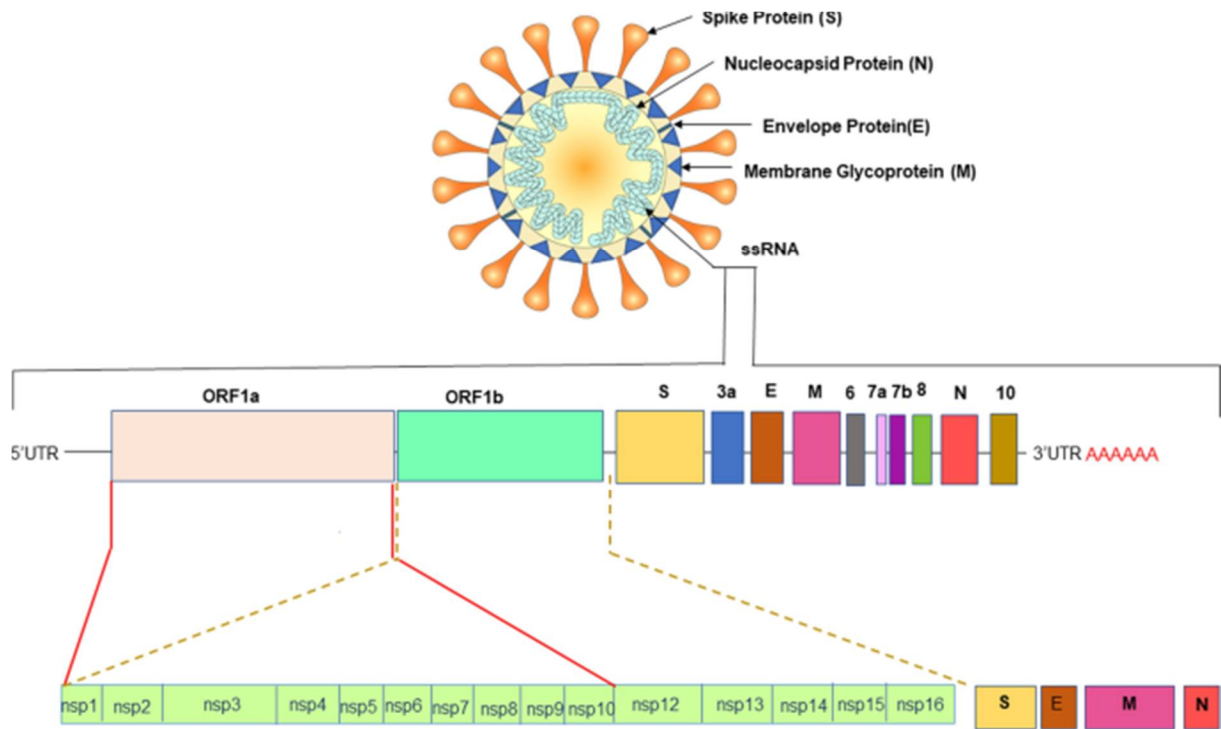


Figure 3: Représentation schématique du génome des coronavirus. [16]

3. Cycle de réplication et pathogénèse : [17]

Le cycle de réplication peut être résumé selon les étapes suivantes : attachement, pénétration, décapsidation, réplication, assemblage et libération.

Premièrement, le virus utilise ses protéines S pour s'accrocher aux récepteurs ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) de la cellule hôte, qui se trouve principalement à la surface des pneumocytes, les cellules endothéliales, les hépatocytes, les entérocytes et les cellules de l'endocarde.

La formation de complexe sous-unité S1- récepteur ACE2, aboutit à l'activation d'une protéase de la cellule hôte, notamment la molécule TMPRSS2 (transmembrane protéase sérine 2) permettant par clivage de 2 sous-unités S1-S2 l'exposition de la sous-unité S2; d'où l'étape de fusion membranaires.

La pénétration du virus sera faite alors par endocytose.

Les protéases endosomales comme la furine et les cathepsines vont intervenir pour assurer la fusion membranaire entre l'endosome et le virus.

A ce moment, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme de la cellule hôte, étant donné que ce génome viral est de polarité positive, il va subir une transcription précoce (précoce car elle s'effectue avant la réplication du génome), des cadres de lecture ouverts ORF1a et 1b, donnant les 2 polyprotéines pp1a et pp1b, clivées en 16 protéines non structurales.

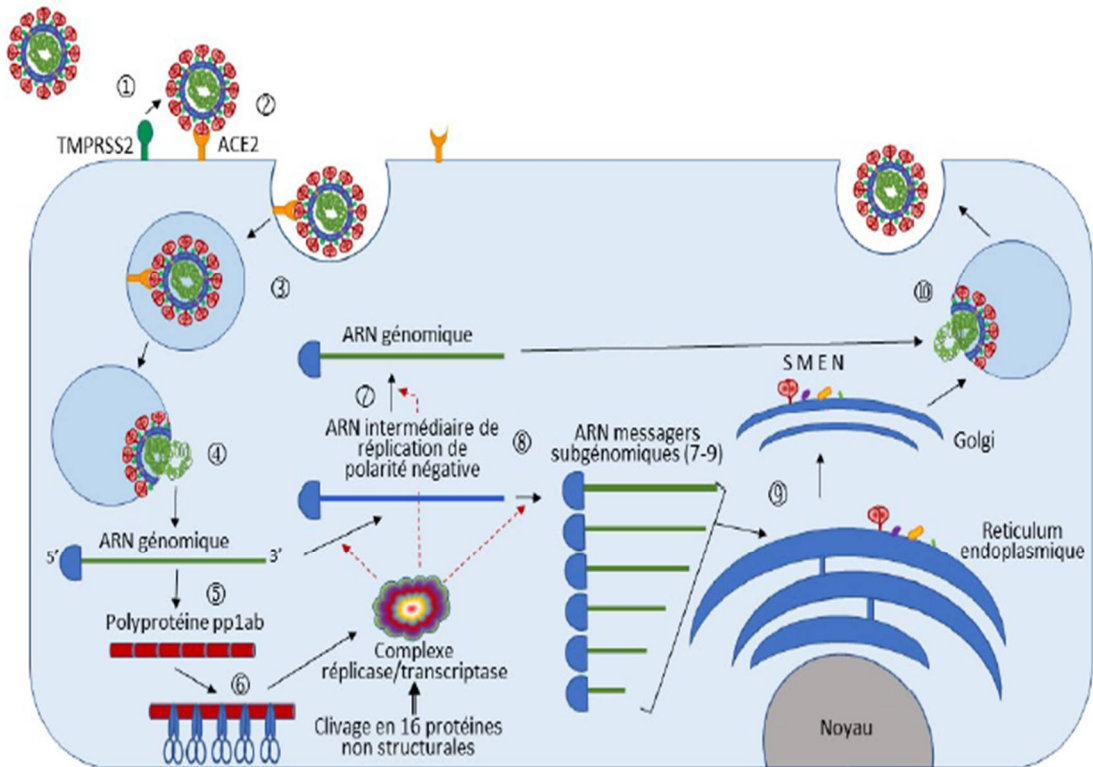
Suite à leur maturation par protéolyse grâce aux protéases virales, formant ainsi le complexe réplicase transcriptase, dont le gène RdRp (RNA-dependent RNA Polymerase) qui code l'ARN polymérase ARN dépendante.

Cette dernière permet la synthèse de nouveaux ARN génomiques, et aussi ARN subgénomiques qui vont jouer le rôle ARN messenger pour le virus car ils vont conduire à la synthèse des protéines de structure qui vont s'accumuler au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi.

Par la suite, ces protéines vont s'auto-assembler en capsomères puis en nucléocapsides par intégration du génome déjà répliqué.

Cet assemblage se fait au niveau du compartiment intermédiaire du réticulum endoplasmique de Golgi ERGIC, puis le bourgeonnement de nouveaux virons se fait, libérés par exocytose.

Ce qui fait, que la connaissance du cycle de réplication virale est le pilier pour conclure aux pistes thérapeutiques possibles.



A. Gautheret-Dejean 2020

Figure 4: Schéma du cycle viral du SARS-CoV-2 [18]

4. Emergence de nouvelles variantes du SARS-CoV-2 : [19]

La réplication du SARS-CoV-2 s'associe à un taux important de mutation virale expliqué par un manque de mécanisme de réparation.

Ces mutations pouvant fait acquérir au SARS-CoV-2 un caractère plus virulent et plus contagieux, posant ainsi des nouveaux défis vis-à-vis le traitement.

De nombreuses nouvelles variantes du SARS-CoV-2 ont pu émerger et se sont propager d'une façon rapide à travers le monde dont certaines sont considérées comme variantes préoccupantes :

-La variante alpha (B.1.1.7): isolée et décrite pour la première fois au Royaume-Uni en Décembre 2020.

Cette variante a apparu avec de nombreux sites de mutations (4 mutations par délétions et 13 mutations non synonymes)

Les auteurs ont décrit que la variante alpha est de 43% à 82% plus contagieuse en comparaison avec les variantes qui existent déjà devant dominante au Royaume-Uni puis isolée rapidement dans d'autres pays.

Des études ont prouvés que cette variante est plus susceptible de provoquer un tableau sévère d'une infection à SARS-CoV-2.

-La variante beta (B.1.351) : isolée en Octobre 2020 pour la première fois en Afrique du Sud.

Cette variante se caractérise par 21 mutations dont 9 ont été identifiées dans la région de la protéine de pointe ce qui en résulte plus d'affinité aux récepteurs ACE2.

La variante beta présente un risque élevé de contagiosité et peut présenter une neutralisation faible pour le traitement par sérum des convalescents ou par des anticorps monoclonaux.

-La variante Gamma ou P.1 (B.1.1.28.1) : isolée pour la première fois au Brésil en Décembre 2020.

La variante Gamma présente 10 mutations au niveau de la protéine S et 3 mutations au niveau du RDB équivalent à celles de variante Beta.

Egalement à la variante Beta, elle peut présenter une neutralisation faible pour le traitement par sérum des convalescents ou par des anticorps monoclonaux.

-La variante Delta (B.1.617.2) : isolée pour la première fois en Inde en Décembre 2020.

Elle a été à l'origine de 2ème vague létale en Avril 2021, en Inde puis propagé rapidement dans le monde.

La variante Delta comporte 10 mutations au niveau de protéine S.

D. Epidémiologie :

1. Données épidémiologiques :

a) Dans le monde :

L'évolution épidémiologique est divisée en 3 phases principales :

La 1ère phase : liée à une épidémie locale générée au sein du marché de fruits de mer à Wuhan.

En Décembre 2019, identification des premiers cas atteints de COVID-19 à Wuhan jusqu'à l'apparition du premier cas d'infection par le SARS-CoV-2 hors de la Chine signalé le 13 Janvier 2020 en Thaïlande.

Un total de 41 cas a été enregistré durant cette phase.[20]

La 2ème phase : à partir du 13 Janvier, cette phase a été caractérisée par une propagation interhumaine rapide du virus en dehors de la Chine.

Déjà le 25 Janvier 2020, le nombre de cas confirmés était à 2062.

2016 cas sur ces 2062 ont été détectés en Thaïlande, Malaisie , Singapour , Japon , Corée du Sud , Taiwan , Vietnam , Macao , Australie , Népal , France , Suède et aux Etas Unis.[21]

La 3ème phase :(à partir du 26 Janvier)marquée par une augmentation rapide du nombre de cas confirmés.[22]

Du 27 Janvier au 03 Février, le nombre de cas confirmés a passé de 2798 à17.391 avec un nombre de pays atteints qui a passé de 12 à 24.

Le 16 Mars 2020, le nombre de cas confirmés a subi une augmentation rapide pour atteindre 167.511 avec 6606 de décès soit un taux de mortalité de 8%, répartis sur plus de 115 pays, avec de véritables épidémies en Chine centrale, en Corée du Sud, Italie, France, Allemagne, et en Iran.

Le 23 Mars 2020, le plus grand nombre de décès 5560 a été enregistré en Italie, suivi de 3276 en Chine, 1720 en Espagne et 1685 en Iran.

Le 30 Mars 2020, les Etats Unis étaient au premier plan en ce qui concerne le nombre de cas atteints par le SARS-CoV-2 : 122.653 cas avec 2112 décès, suivis de l'Italie en 2^{ème} position : avec 97.689 cas et 10.781 de décès, la Chine en 3^{ème} position avec : 82.447 cas et 3310 de décès, puis vient l'Espagne, l'Allemagne, la France et l'Iran avec respectivement :

- 78.797 cas confirmés et 6528 décès.
- 57.298 cas confirmés et 455 décès.
- 39.642 cas confirmés et 2602 décès.
- 38.309 cas confirmés et 2640 décès.

Le 06 Avril 2020, un total de 1.210.956 cas confirmés avec 67.594 décès à travers le monde a été enregistré dont la majorité de nombres de cas était au Etats Unis (307.318), par contre la majorité de nombres de décès était en Italie (15.889)

Le 13 Avril 2020, le nombre de personnes porteuses de virus s'est multiplié par 1.7 pour atteindre 524.514 et le nombre de décès s'est multiplié par 2.5 rien qu'aux Etats Unis.

Le 29 Décembre 2020, plus de 100 pays ont été touchés avec plus de 81.908.887 cas confirmés, 1.786.837 décès et un total de 46.271.244 guéris déclarés dans le monde.

Les Etats-Unis, avec un total de 19.421.685 de cas confirmés depuis le début le début de la pandémie présente le total de décès le plus élevé.

A la date du 28 Septembre 2021, le taux de contamination est encore à la hausse dans 34 pays.

Et un total de 232.432.000 cas infectés et 4.968.000 décès ont été enregistrés à travers le monde depuis le début de la pandémie liée au SARS-CoV-2.

b) Au Maroc : [23]

Au Maroc, le premier cas a été détecté le 02 Mars 2020 dans Casablanca et le premier décès a été déclaré le 11 Mars 2020.

Devant une augmentation du nombre de cas positifs, des mesures sanitaires strictes ont été prises avec un confinement obligatoire imposé le 17 Mars 2020.

Le 12 Avril 2020, l'incidence de 24h était à 0.5 pour 100 000 habitants, avec un taux de létalité 1.8 %.

Le 17 Avril 2020, l'épidémie de COVID-19 au Maroc a présenté un pic avec 281 nouveaux cas confirmés.

Le 29 Decembre 2020, il y avait 433.029 cas confirmés, 7.272 décès et 399.575 personnes guéris.

Les statistiques récentes ont montrées que nombre moyen de décès a diminué de 2900 au cours des 3 dernières semaines du mois de Août 2021.

A la date de 28 Septembre 2021, un total de 929.669 personnes infectées et 14.199 décès liés au SARS-CoV-2 ont été enregistrés à compter du début de la pandémie. (15)

2. Réservoir de virus : [24]

Les coronavirus isolés chez les chauves souris *Rhinolophus Affinis* : appelés RaTG13 présentent une similitude de séquences de génome à 96.2% par rapport à celle du SARS-CoV-2.

L'analyse phylogénétique montre que le SARS-CoV-2 est étroitement lié au RaTG13 : il s'agit du parent le plus proche. (16)

La séquence génomique du coronavirus RnYM0 isolée chez les chauves souris *Rhinolophus malayanus* est conforme au SARS-CoV-2 à 93.9%. (16)

On note aussi bien que les coronavirus des chauves souris *Rhinolophus pusillus* ZC45 et ZXC21 présentent une similitude nucléotidique de 87.6% à 87.8% (16)

Devant la découverte de plusieurs coronavirus de chauves souris étroitement liés au SARS-CoV-2

Il a été reporté donc que les chauves souris représentent l'hôte naturel le plus probable de SARS-CoV-2.

On note bien que les lieux de vie des chauves souris restent éloignés des communautés humaines ce qui est en faveur de l'existence d'un hôte intermédiaire probable par un passage inter-espèces.

L'analyse phylogénétique a montré une homologie de 92% de SARS-CoV-2 avec une souche de coronavirus isolée chez les pangolins (c'est un mammifère sauvage consommé en Chine). (17)

En plus, la comparaison avec le SARS-CoV-1 et les coronavirus des chauves souris a montré que le domaine de liaison de la protéine S de SARS-CoV-2 a subi des modifications lui conférant ainsi une affinité à son récepteur ACE2.

Le fait que ce domaine de liaison (RBD) est presque identique à celui de coronavirus des pangolins : 1 seul acide aminé est différent, confirme d'avantage que cette évolution du virus au sein de son hôte intermédiaire pourrait avoir favorisé le franchissement des barrières d'espèces pour infecter l'homme. (18)

En résumé, le SARS-CoV-2 est une anthroozoonose dont l'hôte naturel le plus probable est les chauves souris et l'hôte intermédiaire est les pangolins.

3. Contagiosité : [25]

Le taux de reproduction de base R_0 est défini comme un indicateur qui fait apprécier le pouvoir de contagiosité d'un agent infectieux donné au début d'une épidémie.

Plus précisément, c'est le nombre moyen de personnes appartenant à une population non immunisée, qu'un sujet porteur de l'agent infectieux risque de transmettre.

Un R_0 inférieur à 1, c'est-à-dire la moyenne de personnes pouvant être contaminées est moins de 1 : signifie que la maladie finira plutôt par disparaître.

Par contre, un R_0 supérieur à 1 indique une épidémie possible par propagation de l'agent causal dans la population.

Pour le SARS-CoV-2, il a été rapporté que le R_0 était estimé entre 2 et 4 : un sujet porteur de SARS-CoV-2 est susceptible de transmettre le virus à 2 jusqu'à 4 personnes en moyenne.

D'après des études, le risque de contagiosité est le plus élevé durant les premiers jours, ou ils apparaissent les signes cliniques. Ce risque peut persister jusqu'à plus de 3 semaines après.

Il est important de noter que la maladie de COVID-19 est aussi bien contagieuse même avant l'apparition des signes cliniques.

Les sujets totalement asymptomatiques peuvent présenter aussi une source de contagiosité.

4. Transmission :

La compréhension de différentes voies de transmissions possibles est très importante, c'est la base de la détermination des mesures de préventions les plus adéquates.

La principale voie de transmission est interhumaine.

a) Gouttelettes et aérosols respiratoires :

La transmission de SARS-CoV-2 se fait principalement par les gouttelettes respiratoires et les aérosols émis lors de paroles, respiration, toux, et/ou éternuement d'une personne porteuse de virus symptomatique ou non.

Les gouttelettes tombent plus rapidement étant plus grandes (de diamètre supérieur à 5 micromètres) et plus lourdes.

Il s'agit donc d'une transmission directe qui se fait par l'inhalation des gouttelettes d'un sujet infecté et en contact étroit (dans un rayon de 1 mètre) et ceci bien évidemment, par exposition de bouche, nez, ou conjonctives à ces gouttelette infectantes.

Par contre les aérosols sont plus petits (inférieur à 5 micromètres de diamètre) et plus légers

permettant de rester dans l'air en suspension plus longtemps et de parcourir de plus longues distances.[26]

Le virus est capable de rester viable pendant 3 heures dans les aérosols selon une étude de Doremalen et Al.[27]

On note que selon l’OMS : une intubation endotrachéale, une aspiration, un massage cardiopulmonaire, une ventilation en pression positive, une ventilation manuelle, une bronchoscopie, diverses interventions chirurgicales ou dentaires peuvent générer des aérosols.[28]

Il s’agit d’une transmission aérienne à travers inhalation de ces aérosols.

b) Transmission par contact :

Il s’agit d’une transmission indirecte, elle se fait par contact des muqueuses nasales, buccales ou conjonctives avec un objet ou une surface souillés par le virus (dites fomite) ou bien par contact avec des mains contaminées.

Les études ont montré que le SARS-CoV-2 est capable de rester viable sur : le métal, l’aluminium, l’acier, le bois, le plastique, le verre, le papier, la céramique, les gants chirurgicales et les blouses jetables pendant une période de 2 à 9 jours.

La durée de persistance du virus est augmentée jusqu’à 28 jours à une température basse à 4C°. [29]

Ceci favorise d’avantage ce mode de transmission indirecte.

c) Transmission oro-fécale :

Une méta-analyse de 8 études a conclu que 40.5% de patients atteints de COVID-19 présentent de l'ARN viral de SARS-CoV-2 dans leurs matières fécales.[30]

Par ailleurs, une étude faite sur des enfants porteurs de virus, a conclu que la charge d'ARN viral est beaucoup plus élevée dans les échantillons des matières fécales par rapport à celle des écouvillons nasopharyngés[31]

On note bien que la présence de l'ARN viral reste équivalente d'une trace d'infection. Cependant, l'isolement de virus vivant dans les selles reste jusqu'à ce jour très rare :

Les chercheurs ont rapporté que tous les échantillons de selles étudiés chez 12 patients porteurs de virus n'ont pas permis d'isoler le virus en culture cellulaire quelque soit la charge d'ARN viral.[32]

Mais il faut souligner qu'une autre étude rapporte l'isolement viral par culture cellulaire chez 2 patients sur un total de 3.[33]

Tous ces résultats sont en faveur de la possibilité de transmission de SRAS-CoV-2 par le partage des toilettes, à travers les bioaérosols (particules en suspension dans l'air contenant des matières biologiques) créés par les chasses d'eau des toilettes ou bien par manuportage après contact avec des objets et/ou surfaces sur lesquels les matières fécales peuvent se déposer lors de nettoyage d'un patient porteur de virus.

d) Transmission oculaire :

Devant l'apparition d'une conjonctivite chez un patient testé positif au SRAS-CoV-2, des prélèvements conjonctivaux ont été faits, revenant positifs le 14^{ème} et le 17^{ème} jours après le début de l'infection puis négatifs au 19^{ème} jour.

Par ailleurs, une étude basée sur une trentaine de patients a montré que le virus est isolé chez un seul patient. Ce patient est le seul présentant une conjonctivite.[34]

Pour un autre groupe de 38 patients dont 12 patients présentent une conjonctivite, uniquement 2 parmi 38 ont présenté des résultats positifs au virus dans leurs échantillons conjonctivaux.

La détection d'ARN viral dans des sécrétions oculaires chez des patients COVID positifs en plus des données épidémiologiques montrant une diminution du risque d'infection devant une protection oculaire : pourraient indiquer une transmission oculaire possible.[35]

Mais la compréhension de la physiopathologie de ce mode de transmission reste encore incomplètement comprise.

e) Transmission verticale :

Une étude de Yu et Al, a montré que à H36 de vie sur 7 nouveau-nés issus tous d'une mère COVID positive, 1 seul a été testé positif.[36]

Alors que 2 études de Khan et Al et Li et Al, ont montré que 14 nouveau-nés de mères positives sont tous testés négatifs au COVID.

Donc la transmission de la mère au fœtus semble être rare mais reste possible.[37]

Une éventuelle transmission de la mère à son enfant par l'allaitement a été décrite en se basant sur des données d'études montrant que l'ARN viral a été détecté dans des échantillons de lait maternel d'une mère atteinte de COVID.

f) Transmission sexuelle :

Une étude de Li et Al a permis de détecter l'ARN du SRAS-CoV-2 sur le sperme de 6 patients sur un total de 38 patients atteints de COVID-19.

3 sur ces 6 patients sont décédés.[38]

Par contre, une autre étude n'a pas réussi à détecter l'ARN viral dans le sperme d'aucun des 23 patients étudiés dont 12 étaient en phase aigue de l'infection.[39]

Les auteurs rapportent alors qu'une transmission sexuelle semble être peu probable et la présence d'ARN viral dans le sperme pourrait être un signe de gravité.

Des études supplémentaires seront nécessaires pour mieux caractériser une telle transmission.

g) Transmission sanguine :

L'ARN de SRAS-CoV-2 a été détecté d'une façon occasionnelle dans le sang chez 5 parmi les 23 patients porteurs de virus étudiés et chez 0 sur 18 autres patients.[40]

Dans le cadre de dépistage systématique chez des donneurs de sang asymptomatiques et considérés comme la population saine, l'ARN viral a été détecté dans le plasma de 4 échantillons sur 2430.[41]

En conclusion, une transmission par manipulation de produits sanguins ou contact de la peau intacte avec du sang semble être très rare.

h) Les urines:

L'ARN de SRAS-CoV-2 a été occasionnellement détecté dans les urines de patients atteints de maladie de COVID-19.

Jusqu'à ce jour les chercheurs affirment que les urines pouvaient représenter une potentielle source de transmission.[42]

Des preuves supplémentaires restent alors nécessaires.

5. Période d'incubation :

Définie comme le délai entre le premier contact avec un cas confirmé ou suspect et l'apparition des premiers symptômes

Les études suggèrent que la durée d'incubation de COVID-19 peut varier de 2 jours jusqu'à 14 jours avec une moyenne estimée à 5.7 jours. [43]

6. Facteurs de risque :

Plusieurs facteurs participent à la transmission et favorisent la propagation du virus de SARS-CoV-2.

Ces facteurs sont liés soit à une situation particulière soit à un terrain particulier.

a) Situations à risque :

- Un voyage ou contact avec des personnes qui ont récemment visité un pays ou une zone endémique.
- Un contact étroit avec des sujets connus positifs au SARS-CoV-2.
- Un contact avec des sécrétions respiratoires produites par un sujet testé positif au virus.

b) Terrains à risque :[44]

L'âge : Il a été rapporté que l'âge représente un principal facteur de risque associé à la maladie de COVID-19 et à la mortalité engendrée.

Le risque d'une évolution clinique défavorable augmente ainsi d'une façon exponentielle avec l'âge :

-Le risque d'hospitalisation est triplé chez la tranche d'âge de 70 à 74 ans, pour les patients âgés de 80 à 84 ce risque est multiplié par 6 et multiplié par 12 chez les patients de 90 ans ou plus.

-Le risque de décès est multiplié par 30 pour les patients âgés de 70 à 74 ans, par 100 pour les patients de 80 à 84 ans et par 300 pour les personnes âgés de 90 ans ou plus.

Le sexe : une nette prédominance masculine avec un sexe ratio allant de 1.4 à 1.8 pour des différentes études.

Le taux de mortalité est aussi bien plus élevé chez le sexe masculin (2.8%) par rapport à celui chez le sexe féminin (1.7%).

Comorbidités : les études affirment que presque la totalité des pathologies chroniques est associée à un risque accru d'infection et de décès par COVID-19, avec un risque net d'hospitalisation pour les pathologies suivantes :

(Diabète – HTA – pathologies cardiovasculaires – obésité – pathologies pulmonaires chronique – pathologies neurodégénératives – les cancers actifs – immunodépression.)

On note une vulnérabilité plus accentuée pour les pathologies ou les terrains suivants :

- Une insuffisance rénale chronique terminale au stade d'hémodialyse: risque d'hospitalisation et risque de décès multipliés respectivement par 4 et 5.
- Transplantation rénale : risque d'hospitalisation et de décès multipliés respectivement par 5 et 7.
- Mucoviscidose : risque d'hospitalisation et de décès multipliés respectivement par 4 et 6.
- Cancer actif du poumon : risque d'hospitalisation et de décès multipliés respectivement par 3 et 4
- Transplantation pulmonaire :risque d'hospitalisation et de décès multipliés respectivement par 3 et 6.
- Un retard mental : risque d'hospitalisation et de décès multipliés respectivement par 4 et 7.
- Trisomie 21 : risque d'hospitalisation et de décès multipliés par 7 et 21.

E. Physiopathologie : [45]

1. Mise en jeu de la réponse immunitaire antivirale immédiate :

Une fois le virus entre dans l'organisme, il va faire ainsi face au système immunitaire :

L'immunité innée non spécifique intervient immédiatement puis c'est l'immunité spécifique adaptative qui va prendre le relais.

Les récepteurs PRR (Patternrecognitionreceptors) à type de TLR 3, 7 et 8 (Toll-Like) et RIG-1 (gène inductible par l'acide rétinoïque 1) sont liés à l'ARN viral libéré dans le cytoplasme de la cellule hôte.

Par contre les TLR 2 et 4 sont liés aux protéines de surface de SARS-CoV-2.

Ils vont détecter un « signal de danger » et entrainer ainsi une série d'événements :

- Activation de facteurs de transcriptions.
- Hyperperméabilité capillaire et stimulation de cellules inflammatoires.
- Production de l'interféron de type 1 IFN-1 qui se lie à son récepteur spécifique IFNAR, entrainant l'expression de gènes ISG (interferonstimulatedgenes).

La production de l'INF-1 intervient dans la lyse de cellules infectées par stimulation de l'activité antivirale lymphocytaire et inhibition de cycle de la réplication du virus.

IFN-1 intervient aussi dans la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires : IL1, IL6, IL8, TNF, MIP1 (protéines inflammatoire de macrophage type 1).

L'activation des lymphocytes CD4 et CD8 par les cellules présentatrices d'antigènes viraux de SARS-CoV-2.

Les antigènes viraux vont être internalisés par les cellules présentatrices d'antigène puis exprimés aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B polarisés par la sécrétion cytokinique préalable par l'intermédiaire de complexe majeur d'histocompatibilité type 1 et type 2 respectivement pour l'ARN viral et les protéines de surface.

D'où la réponse immunitaire durable.

2. Mécanisme viraux d'échappement à la réponse immunitaire :

Par analogie aux autres coronavirus (partage de plusieurs protéines virales) l'échappement de SARS-CoV-2 aux réponses immunitaires de l'organisme pourraient être expliqué par :

- Echappement à la reconnaissance antigénique par les récepteurs PRR favorisé par la production de vésicules à double membranes contenant le complexe de réplication du virus.
- Prévention de la reconnaissance de l'ARN viral par MDA-5 par l'intermédiaire de la protéine NSP16.
- Baisse de la signalisation des récepteurs PRR par liaison compétitive de la protéine N à la TRIM25 ce qui interdit la signalisation de RIG-1.
- Blocage de la signalisation des interférons, par un contrôle négatif de l'expression d'IFNAR par l'intermédiaire de la protéine ORF-3a (du SARS-CoV-1).
- Blocage de la signalisation de NF-kB par les protéines PLP / ORF 5 et 4b respectivement pour le SARS-CoV-1 et le MERS.

3. Réponse immunitaire adaptative et amplifiée :

Une réponse immunitaire amplifiée s'installe vers le 8ème jour de l'infection devant des capacités de défenses immunitaires immédiates dépassées

a) L'oragecytokinique :

La tempête ou oragecytokinique est définie comme étant un choc cytokinique dû à un déséquilibre entre cytokine pro-inflammatoire et cytokines anti-inflammatoire.

On assiste à une augmentation de taux de production de cytokines d'une façon excessive et auto-entretenue.

Il s'agit d'une réponse immunitaire non adaptée, nocive voire mortelle en absence de traitement.

Cependant, il a été rapporté qu'une élévation surtout de taux de l'IL6 est capable d'induire une aggravation de tableau clinique présenté par un patient atteint de COVID-19.

Par ailleurs il a été prouvé que les patients avec un COVID-19 sévère peuvent présenter un tableau similaire à une hémophagocytoselymphohistiocytaire fait de lymphopénie avec une atrophie tissulaire lymphatique associée à cet orage cytokinique.

Parallèlement on assiste à une élévation de production de nombreux chimiokines notamment les : CXCL17 qui activent les macrophages alvéolaires.

CCL2 et CCL8 activent les polynucléaires neutrophiles

CCL7 activent les monocytes.

CXCL9 et CXCL16 activent les lymphocytes T et NK.

Ceci est donc à l'origine de l'infiltration inflammatoire pulmonaire observée chez ces patients.

D'autre part, il a été observé que les gènes de la voie NF-kB ont tendance à être surexprimés chez ces patients.

Ces gènes sont liés à une production de l'IL-6 et TNF-alpha.

b) Lymphopénie et épuisement lymphocytaire:

Particulièrement chez les patients avec un tableau sévère d'une infection à SARS-CoV-2 on observe une lymphopénie CD4 et CD8, sans déséquilibre de rapport CD4/CD8.

La lymphopénie liée à l'infection SARS-CoV-2 a été rapportée à 2 mécanismes probables : une redistribution des lymphocytes circulants, soit à un épuisement de lymphocytes par apoptose ou pyroptose devant le fait que cette lymphopénie est liée à une expression de gènes pro-apoptotiques.

Cette lymphopénie est un marqueur de mauvais pronostic associée à plus de décès liés au COVID.

On note aussi une perte d'activité et expression de marqueurs d'épuisement notamment TIM-3 et PD-1.

c) Réponse humorale :

Les données de l'étude de GrZalek ont conclu que des anticorps dirigés contre la protéine S se développent en moyenne à J7 et les anticorps anti-N plus apparaissent plus tardivement

Entre J14 et J20 de l'infection l'activité neutralisante de ces anticorps atteint 80 et 100%.

Dans une autre étude de Zaho, le taux élevé des anticorps anti-S est associé à plus de mortalité.

Une aggravation anticorps dépendante a été alors posée, pouvant être liée à la favorisation de l'entrée virale dans la cellule hôte.

Par ailleurs une réponse humorale par les lymphocytes B mémoire a été aussi mise en évidence.

F. Les manifestations cliniques :

1. Forme asymptomatique de COVID-19 :

La possibilité de la survenue d'une infection à SARS-CoV-2 totalement asymptomatique a été démontrée dès le début de l'évolution de la pandémie.

Une analyse de 79 études suggère qu'en moyenne 20% de cas sont des porteurs sains tout au long de l'évolution de la maladie.[46]

2. Forme symptomatique de COVID-19 :

La symptomatologie clinique liée au COVID-19 se présente le plus souvent sous une forme bénigne (40% de cas) à modérée (40% de cas) avec un risque d'aggravation chez 15% de patients, dont 5% évolue vers un état critique avec installation de signes cliniques de mauvais pronostic tel que : une insuffisance respiratoire voir un SDRA, une insuffisance cardiaque ou rénale, un état de choc septique, une défaillance multiviscérales ou les accidents thromboemboliques.[47]

Plusieurs facteurs favorisent d'avantage la survenue de ces complications et l'installation d'un tableau sévère voir critique dont l'âge supérieur à 60 ans, les comorbidités associées immunodépression, un cancer, l'obésité et le tabagisme.
[47]

C'est ainsi que l'OMS a défini 3 niveaux de présentation clinique de COVID-19 classés selon la sévérité :[48]

- Etat critique de COVID-19 : regroupe les critères de SDRA, la survenue d'un état de choc septique, ou tout signes cliniques ayant nécessité la mise des soins vitaux notamment une ventilation mécanique ou bien administration de drogues vasoactifs.
- Forme sévère de COVID-19 : définie par l'existence d'au moins un des signes suivants :
 - Une fréquence respiratoire supérieure à 30 cpm (chez l'adulte).
 - Signes de détresse respiratoire sévère notamment l'intervention de muscles respiratoires accessoires et la parole entrecoupée ...
 - Une saturation à l'air ambiant inférieure à 90%.
- Forme bénigne de COVID-19 : définie par l'absence de signes classant la maladie en sévère ou critique.

Par ailleurs, il s'agit d'une symptomatologie aussi bien polymorphe et variée que multisystémique.

3. Manifestations respiratoires :

La plupart des patients atteints par le SARS-CoV-2 présente des signes respiratoires allant du simple gêne laryngé ou une toux jusqu'au forme plus grave : le syndrome de détresse respiratoire aigue (SDRA).

L'installation de tableau clinique se fait d'une façon progressive sur plusieurs jours.

L'évolution clinique de l'infection par le SARS-CoV-2 se fait en 3 phases : l'incubation, la phase d'état ou la phase d'apparition de symptômes qui se fait en moyenne 5 jours après la contamination.

La 3^{ème} phase est une possible évolution vers une complication représentée par le SDRA, qui s'installe dans un délai de 8 jours en moyenne.[49]

Par ailleurs, les principaux symptômes de la pneumonie à COVID-19 sont similaires à une infection virale respiratoire aiguë typique représentée par :

La fièvre, l'asthénie, la toux et/ou la dyspnée : [50]

*La fièvre : présente chez 77 à 98% des patients, peut apparaître tardivement voir absente tout le long de l'évolution de la maladie :

Une étude basée sur 1099 cas confirmés, 44% des sujets ont présenté une fièvre dès leur admission.

Par contre 45% de patients ont développé une fièvre après leur admission et les 11% restants sont restés apyrétiques.

* Une asthénie : rapportée chez 29 à 69% des cas.

*La toux : présente chez 57 à 78% des patients, il s'agit généralement d'une toux sèche.

Peut être aussi productive voir avec des expectorations hémoptoïques pour les formes graves.

*La dyspnée : d'intensité variable, rapportée chez 18 à 57% des patients, dont 20% ont évolué d'une façon défavorable vers une SDRA ayant nécessité une ventilation mécanique dans 12,3% des cas.

D'autres signes cliniques non spécifiques ont été décrits avec une moindre fréquence notamment :

Une myalgie et arthralgie (11 à 44%) et des céphalées (6 à 8%) pseudo-grippales.

4. Manifestations extra-respiratoires :

a) Manifestations ORL :

Les patients testés positifs au SARS-CoV-2 ont présenté une forte prévalence de troubles de goût et/ou de l'odorat.

Une étude de Lechien et Al faite autour de 417 patients porteurs de COVID avec une forme clinique bénigne à modérée, suggère que 88% des cas étudiés ont rapporté une installation brutale d'anosmie ou hyposmie (c'est la perte totale ou partielle de l'odorat) et que 85.6% des cas rapporte une ageusie ou dysgueusie (c'est la perte partielle ou totale du goût).

Ces troubles olfactives et gustatives, se présentent avec une prédominance féminine. Généralement associées à d'autres signes cliniques (notamment : fièvre, asthénie, anorexie, toux, céphalées et diarrhées).

Ils s'installent de façon simultanée avec d'autres signes ORL dans 22.8% de cas.

Par contre dans 11.8% des cas, les autres manifestations ORL sont précédées par une dysgueusie.[51]

Un mécanisme post infectieux expliquant l'anosmie simulant les autres infections respiratoires est à écarter devant le délai d'installation.

Ces troubles sont plutôt dus à l'invasion de bulbe olfactif. [52]

D'autres signes ORL tels que l'odynophagie ne sont présents que dans 7.3% de cas et la rhinorrhée dans 4.34%. [52]

b) Manifestations digestives :

Le tropisme viral pour le tractus gastro-intestinal a été posé devant la grande affinité de SARS-CoV-2 pour les récepteurs ACE2 fortement présents au niveau de l'iléon et le colon.

L'isolement d'ARN du SARS-CoV-2 sur des biopsies étagées au cours d'une exploration endoscopique faite chez un sujet atteint de COVID avec la mise en évidence au niveau de l'épithélium gastrique, duodénal et rectal de la protéine de nucléocapside virale avec une infiltration lympho-plasmocytaire et œdème du chorion : ceci plaide en faveur que le virus est capable d'envahir les entérocytes.[53]

Par ailleurs, le mécanisme exact à l'origine de symptomatologie digestive reste encore mal élaboré. Il a été donc proposé que ces signes cliniques sont dûs à l'invasion du virus, soit secondaires aux lésions produites par la réaction immunitaire. [53]

Les patients porteurs de SARS-CoV-2 peuvent présenter une symptomatologie gastro-intestinale polymorphe pouvant être ; isolée, associées à d'autres symptômes ou présentent de façon inaugurale avant l'installation d'autres manifestations cliniques extra-digestives :

Parmi 204 cas confirmés en Hubei, 50,5% de patients ont présenté des symptômes digestifs.

Un tableau digestif isolé a été signalé chez 6 cas parmi le total des cas étudiés.[54]

Des études cohortes [55] ont montré que l'anorexie représente le symptôme le plus fréquent avec un pourcentage de 39.9 à 50.2%.

La diarrhée a été signalée dans 2 à 39% de cas. Il s'agit souvent de 3 à 4 selles par jour évoluant sur une durée courte.

Les nausées ou vomissements ont été décrits dans 1 à 17 % de cas.

Les douleurs abdominales ont été rapportées dans 2.2 à 5.8% de cas.

Les hémorragies digestives ont été aussi bien présentes dans 4 à 13,7% de cas.

Les différentes études concernant le rapport entre la sévérité de la maladie de COVID-19 et la présence de symptômes digestifs ont été non concluantes et contradictoire.

En plus, ça reste difficile de préciser que la présence de manifestations gastro-intestinales est d'étiologie primaire ou bien secondaire à une nécrose cellulaire due elle-même à l'hypoxie tissulaire, engendrant des ulcérations de la muqueuse digestive chez les sujets avec une forme grave de COVID-19.[56]

Une atteinte hépatique a été aussi notée au cours de l'infection à SARS-CoV-2 :

Des modifications histologiques du foie ont été décrites rarement mais aucune inclusion du virus n'a été faite et ces les lésions peuvent être rapportées toutefois à une hépatite médicamenteuse ou virale.[57]

Cette atteinte hépatique se traduit par une cytolyse hépatique observée dans 16.1 à 53.1% des cas confirmés.[57]

Une élévation de taux de gamma-glutamyl-transférase et de la phosphatase alcaline a été aussi observée (étude basée sur 54 patients) respectivement dans 54% et 1.8% des cas. (52)

Ces anomalies biologiques hépatiques sont principalement transitoires et légères.

Le mécanisme d'atteinte du foie peut se faire directement en se liant aux récepteurs ACE2 (exprimés au niveau des hépatocytes, de façon beaucoup plus marquée ces récepteurs sont exprimés au niveau des cholangiocytes) ou bien indirectement via les lésions dysimmunitaires, l'inflammation, l'hypoxie ou l'hépatotoxicité médicamenteuse.[58]

c) Manifestations cardiovasculaires :

Une atteinte cardiaque [60] a été signalée dans des différentes études avec un pourcentage allant de 7 à 17% et représente 59% de mortalité liée à l'infection par SARS-CoV-2.

Les lésions cardiaques peuvent survenir selon des mécanismes directs ou indirects :

- Les récepteurs de l'ACE2 exprimés au niveau des cardiomyocytes représentent la voie d'atteinte cardiaque directe.
- Une hyper-inflammation avec la tempête cytokinique favorise le risque d'infarctus par rupture de plaque d'athérome.

Il s'agit donc dans ce cas d'une atteinte cardiaque indirecte via l'infarctus.

Par ailleurs des troubles de rythme ont été aussi décrits, favorisés par l'hypoxie, les troubles métaboliques et/ou le stress neuro-hormonal et inflammatoire.

Des cas de myocardite même fulminante ont été aussi rapportés au cours de l'évolution de l'infection par le SARS-CoV-2 ou en post COVID.

Les accidents thromboemboliques artériels ou veineux ont été souvent retrouvés au cours de COVID-19 favorisés par les comorbidités associées, le contexte d'alitement, l'inflammation par une hypercoagulabilité et une endothélite.

D'où la nécessité d'une anticoagulation préventive.

d) Manifestations neurologiques :

Le terme Neuro-COVID regroupe l'ensemble d'atteintes neurologiques liées à l'infection par le SARS-CoV-2, présent chez 8 à 13% de patients hospitalisés avec une prévalence estimée à 9/1000 sujet infectés dans la population générale.[61]

Les manifestations neurologiques repartis en manifestations centrales et périphériques peuvent être inaugurales ou s'installent au cours de l'évolution de la maladie :[61]

❖ Les manifestations neurologiques centrales :

- *Une encéphalite* : le radiologue américain Griffith B a rapporté le 1^{er} cas d'encéphalopathie liée au COVID-19 chez une femme de 60 ans, installée sous forme d'un tableau d'encéphalopathie nécrosante hémorragique aiguë.

L'étiopathogénie est probablement due à une atteinte indirecte intra-cérébrale via l'orage cytokinique.[62]

- *Les myélites* : le premier cas a été décrit chez un patient de 60 ans en Mars 2020 à Wuhan par Zhao K et Al, ayant présenté un tableau associant d'une paralysie flasque aiguë fébrile et asthénie avec à l'examen un syndrome pyramidal et un prélèvement nasopharyngé positif ainsi que des lésions caractéristiques de COVID-19 à la TDM thoracique.[63]
- *Les troubles de la vigilance* : l'étude chinoise de Mao L et Al a signalé que 14,8% de cas confirmés avaient présenté des troubles de conscience.[64]

Une autre étude de Chen T et Al s'intéressant à 113 patients a montré que 22% de sujets parmi le total de décès avaient présenté des troubles de la vigilance.[65]

Tout trouble de conscience dans un contexte épidémique doit faire donc évoquer la possibilité de l'infection par le SARS-CoV-2 et pouvant constituer un signe de gravité de la maladie.

❖ Les manifestations neurologiques périphériques :

- *le syndrome de Guillain barré* : dont le premier cas lié au COVID-19 a été rapporté en Avril 2020 par Zaho H et Al chez une femme qui avait présenté initialement un tableau de tétraplégie ascendante aréflexique sans autre signes associés puis devenant fébrile avec installation de toux sèche.[66]
- *Des douleurs neuropathiques isolées* : décrites dans plusieurs séries de cas. [67]

La connaissance de mécanismes physiopathologiques à l'origine des manifestations neurologiques liées au SARS-CoV-2 reste encore mal élucidée.

Pour cela plusieurs hypothèses ont été proposées :

La présence de récepteurs ACE2 au niveau de système nerveux et des muscles squelettiques peut expliquer le mécanisme lésionnel en cause.

Une réponse inflammatoire, immunitaire ou hypoxique peut être à l'origine de Neuro-COVID. (62)

e) Manifestations rénales :

Un contexte infectieux favorise certainement les lésions rénales

Une insuffisance rénale aiguë a été décrite dans 5 à 20% de cas de patients atteints de COVID-19.

Cette IRA a été associée souvent à des formes plus graves de la maladie.[69]

Une étude de Cheng et Al s'intéressant à 710 patients hospitalisés pour un COVID a montré que 44% de cas ont développé une hématurie et une protéinurie.

Une altération biologique de fonction rénale a été aussi décrite avec élévation de créatinine sanguine dans 15.5% des cas et de l'urée sanguine dans 14.1% des cas.[70]

Par ailleurs, une autre étude faite par Li et Al autour de 59 patients, a conclu que 63% des cas ont développé une protéinurie au cours de leur hospitalisation tandis que 34% présentent déjà une albuminurie massive dès leur admission. [71]

f) Manifestations cutanée : [72]

De nombreuses études ont rapportés des lésions cutanées liées au COVID-19 dont les mécanismes physiopathologiques exacts restent flous.

Ces manifestations cutanées ne présentent aucune corrélation avec la sévérité de la maladie et elles sont généralement spontanément résolutive.

Il s'agit de lésions cutanées inflammatoires : urticaire, érythème et de lésions cutanées vasculaires : angiome, purpura, macules violacées, engelure et livedo.

Des signes cutanés simulant un syndrome de Kawasaki ont été aussi décrits chez les enfants.

g) Manifestations oculaires :[73]

Bien que les récepteurs ACE2 sont exprimés au niveau de l'épithélium conjonctival, la choroïde et la rétine une atteinte oculaire au cours d'une infection SARS-CoV-2 a été alors décrite chez certains patients confirmée par l'isolement de virus par PCR dans les sécrétions oculaires dans certains cas.

La symptomatologie est faite de conjonctivite aigue avec un chémosis, epiphora, hyperhémie conjonctivale, hyper-sécrétion oculaire.

Une kerato-conjonctivite /une atteinte de la rétine ont été aussi décrite dans le cadre de lésions oculaires liées au COVID.

G. Diagnostic biologique de l'infection sars-cov-2 :

1. Phase pré-analytique = prélèvement, conservation et transport :

❖ Les prélèvements de voies respiratoires : hautes (LBA, crachat et aspiration endotrachéale) et préférentiellement basses (nasopharyngés plus au moins oropharyngés) par l'intermédiaire d'un écouvillon à embout en polyester ou en dacron.

Ils doivent se faire par un personnel de santé bien entraîné dans un espace isolé tout en respectant les précautions nécessaires; par les moyens de protection individuelle, avec une bonne connaissance des techniques de prélèvements en respectant les étapes suivantes :[74]

- Patient assis tête inclinée en arrière et soutenue par le mur.
- Expliquer au patient la procédure et lui informer du possible inconfort ressenti lors de prélèvement.
- En tenant l'écouvillon par son bout distal, faire introduire de façon parallèle au plancher buccal jusqu'au nasopharynx, là où une résistance va être ressentie.
- Faire des mouvements rotatoires durant 5 à 10 secondes pour mieux prélever les cellules et puis retirer l'écouvillon.
- On peut ajouter un prélèvement oropharyngé pour plus de sensibilité et ceci en utilisant le même écouvillon sans toucher les dents ni la langue.
- On renferme le tube et on décharge l'écouvillon dans le milieu de transport virologique (VTM).

Le prélèvement est porté dans un triple emballage dans un contenant qui est

rigide, à visser sans pneumatique et il est acheminé vers un laboratoire de sécurité biologique niveau 2 (LBS2) qui répond aux conditions strictes de sécurité permettant une manipulation de prélèvements biologiques d'un patient susceptible d'être porteur de SARS-CoV-2.

Idéalement, le prélèvement sera analysé aussi tôt que possible mais dans certains cas le prélèvement peut être conservé à une température entre 2 et 8° pour un maximum de 2 jours et stockés pour une période plus longue à -70°.[75]

Comment faire un prélèvement à visée diagnostique au niveau nasopharyngé ?

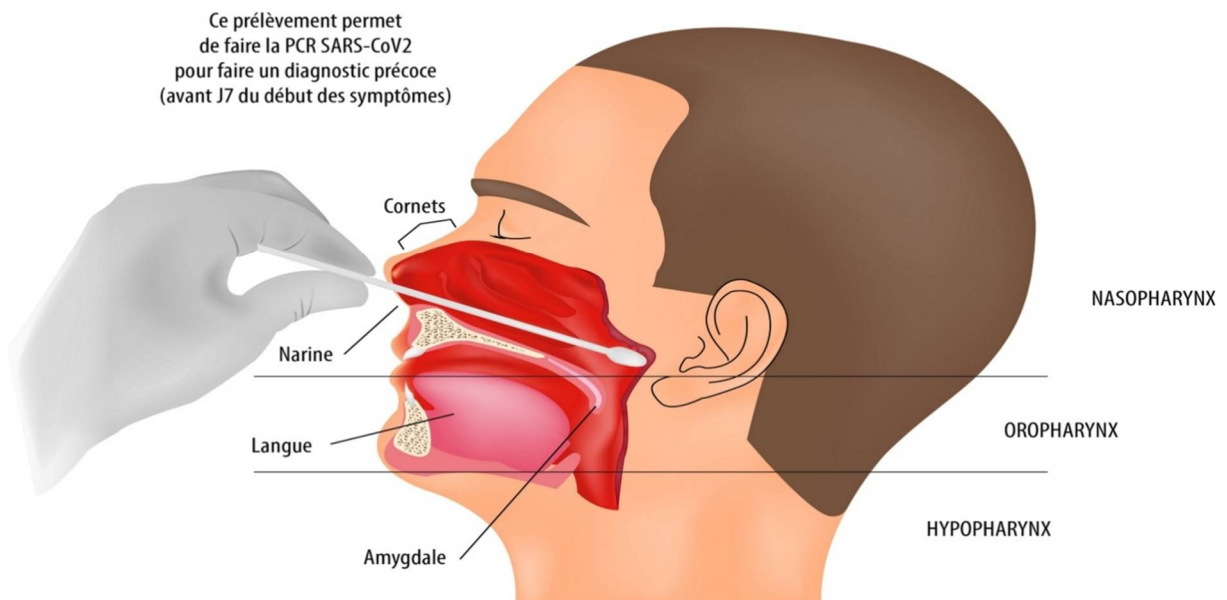


Figure 5: Technique d'un prélèvement nasopharyngé.[76]

❖ Les prélèvements sanguins : utilisés pour les tests sérologiques qui sont réalisés sur un prélèvement sanguin : sang veineux, capillaire, sérum ou plasma.

Le sang veineux est conservé à une température entre 2 et 9° pour un maximum de 2 jours et jamais congelé.

On note bien que pour le sang qui a été prélevé au bout de doigt doit être testé sur place.

Par contre, les échantillons de sérum et plasma sont conservés à une température entre 2 et 8° durant maximum 3 jours et peuvent être stockés à long terme à une température -20°.[77]

2. Phase analytique :

a. Les tests de détection directe de virus :

i. Biologie moléculaire ; RT-PCR en temps réel :

Les autorités sanitaires chinoises ont réussi à préciser et publier la séquence génomique complète du SARS-CoV-2 depuis le 12 Janvier 2020.

Le diagnostic moléculaire du COVID-19 est basé sur des tests d'amplification des acides nucléiques (NucleicAcid Amplification Tests ou NAAT).

Plusieurs techniques ont été utilisées, par exemple la RTL-AMP (Reverse Transcription Loop-mediated isothermal Amplification) ainsi que NASBA (NucleicAcidSequenceBased Amplification) ...[78]

Mais la RT-PCR (Retrotranscription - Polymerase Chain Reaction) en temps réel ou RT-qPCR est le gold standard.[79]

La RT-PCR (Real Time- Polymerase Chain Reaction) ou qPCR (quantitative

PCR) permet une estimation de la charge virale à partir de cette séquence génomique d'un échantillon donné.[79]

Plusieurs protocoles de la RT-PCR ont été alors proposés.

Ces protocoles diffèrent en fait par la région génomique ciblée : il s'agit généralement de la région codante pour les protéines de structure E et N et celle qui code pour l'ARN polymérase ARN dépendante.[80]

Une sensibilité plus élevée a été remarquée pour les réactifs ciblant les gènes de RdRp et la protéine N. [80]

L'OMS a précisé qu'un diagnostic optimal doit être fait avec des tests qui détectent au moins 2 cibles différentes du génome viral.

Par ailleurs celles avec une seule cible peuvent être acceptées dans les zones à transmission élevée.[81]

Les différents protocoles sont basés sur le même principe fait de 3 étapes :[82]

- 1ère étape : Extraction des acides nucléiques.
- 2ème étape : La transcription inverse par une reverse transcriptase (RT) de l'ARN en ADN complémentaire
- 3ème étape : Amplification du génome du virus par des amorces spécifiques de certains gènes.

La recherche du génome du virus SARS-CoV-2 par RT-PCR en temps réel est considérée comme un gold standard en matière de moyen de confirmation diagnostic de COVID-19, partout dans le monde et dès l'émergence de cette maladie jusqu'à ce jour.

La RT-PCR peut être faite dans des laboratoires spécialisés, sur un prélèvement nasopharyngé, oropharyngé, des expectorations, une aspiration endotrachéale ou un prélèvement par lavage bronchoalvéolaire.

Ces derniers prélèvements des voies aériennes inférieures sont réservés pour quelques situations cliniques puisqu'il s'agit de prélèvements invasifs à pouvoir aérolisant.

Cependant la RT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé est considéré comme référence pour le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 en cours, partout dans le monde.

La RT-PCR présente comme avantages :[83]

Une spécificité de 100% ; c'est-à-dire pas de réactions croisées avec d'autres virus (à part les tests Multiplex pratiquement non utilisés) et la possibilité de faux positif est nulle.

Là, il faut souligner que la positivité d'un RT-PCR n'est pas synonyme de contagiosité. L'ARN viral peut rester détectable au delà de 30 jours alors que la transmission a été rarement rapportée à partir du 8ème jour de la contamination.

Ainsi une possibilité de faire passer en même temps une grande série de PCR est considérée aussi comme un avantage.

Par contre la possibilité de faux négatifs reste l'un de ses inconvénients, devant une sensibilité qui varie entre 59 et 83%.

En pratique il est donc recommandé de refaire un 2ème PCR devant un PCR négatif contrastant avec un tableau clinique évocateur de COVID ou un résultat non concluant.

Un faux positif peut être dû à :[84]

- Une faible charge virale.
- Le moment de prélèvement par rapport à l'évolution de la maladie à SARS-CoV-2 ; soit précoce ou tardif par rapport à la date d'apparition de symptômes, étant donné que la charge virale est la plus élevée durant les premiers jours de symptomatologie
- Le type de prélèvement : la sensibilité diffère d'un type de prélèvement à un autre.

Le prélèvement le plus sensible est le lavage bronchoalvéolaire (93 %), puis les expectorations (72 %), l'écouvillonnage nasopharyngé (63 %) et oropharyngé (32 %).

- Une mauvaise qualité ou technique de prélèvement.
- Conditions d'acheminement ou de conservation non respectées.
- Sensibilité analytique de test non suffisante ou non fiable.

Il faut noter que la sensibilité analytique ou ce qu'on appelle limite de détection autorisée par l'EUA (Emergency Use Authorization) pour les différents kits doit être comprise entre 50 et 1000 copies/mL.

- Une éventuelle mutation virale.
- La présence d'inhibiteur de PCR.

Un temps d'obtention des résultats de PCR relativement long, qui varie de 3 à 6 heures (en dehors de temps nécessaire pour le prélèvement et le transport) représente aussi bien un désavantage.

Pour cela d'autres techniques ont été proposées, c'est la PCR automatisée en circuit clos c'est-à-dire avec un système de cartouche, où le résultat peut être obtenu en moins d'une heure.

Elle est caractérisée par une bonne spécificité et une sensibilité acceptable mais ne sont pas pratiques pour un débit élevé de prélèvements.

ii. Test rapides de détection d'antigènes viraux (TRD-Ag) : [85]

Les tests de détection des antigènes viraux sont faits sur des prélèvements respiratoires dans un laboratoire de sécurité biologique niveau 2 (LSB2) permettant un diagnostic direct en détectant les antigènes de SARS-CoV-2.

Ces tests sont peu coûteux ce qui équivaut à plus d'accès au diagnostic, rapides : résultat fourni en 10 à 15 min, permet un diagnostic précoce et ne demande pas un opérateur spécialisé.

Par contre ces TRD-Ag dépendent de la charge virale et peuvent être peu sensibles (sensibilité varie de 0 à 94%), ce qui indique que devant un test négatif on doit compléter par un RT-PCR et devant un test positif on peut se contenter de ce test.

Par ailleurs, ils présentent une spécificité de 99.5% et ils ont montré une positivité croisée avec les autres coronavirus.

Donc, les TRD-Ag sont principalement indiqués dans le cadre de dépistage de masse, en cas de transmission communautaire généralisée pour détecter et isoler précocement les porteurs de virus, et les cas d'urgence.

La majorité de ces tests commercialisés sont immuno-chromatographique qui utilise une technique immunologique de type « sandwich ».

Il s'agit de dispositif à flux latéral (des cassettes en plastique) composé de :

- Une couche de nitrocellulose.
- Des puits destinés à l'échantillon.
- Une ligne de test sur laquelle sont fixés des anticorps spécifiques pour la détection des complexes anticorps-antigène cibles conjugués.

- Une ligne témoin sur laquelle sont fixés des anticorps spécifiques à la détection des anticorps conjugués.

Le prélèvement nasopharyngé va être mélangé avec un réactif qui est capable de détruire le virus et libérer ainsi les protéines virales

Ce réactif contient des anticorps monoclonaux marqués à l'or colloïdal qui en présence de la protéine virale forme un complexe.

Une fois le mélange est posé au niveau des puits de la cassette il migre le long de la bandelette.

En présence de la protéine virale, il sera pris en « sandwich » entre les anticorps marqués du réactif et les anticorps fixés sur la ligne de test.

D'où l'apparition d'une ligne colorée sur la bandelette témoigne d'un test positif.

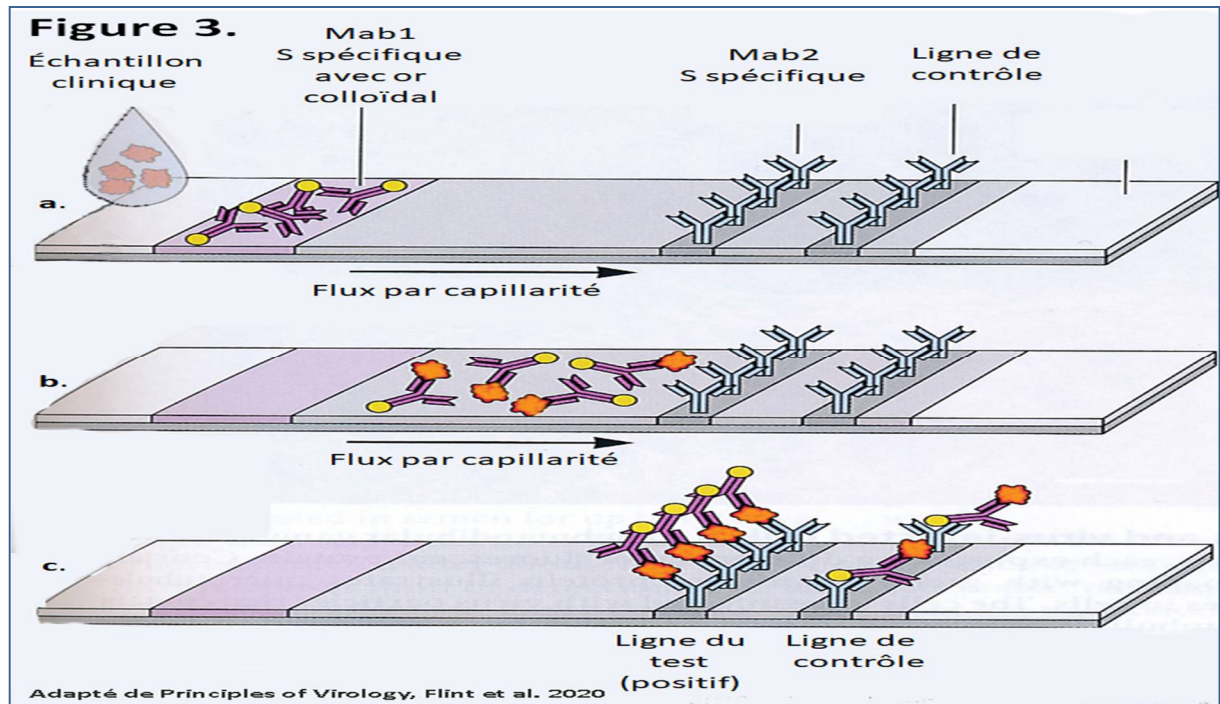


Figure 6: Principe de test de détection antigénique SARS-CoV-2.[86]

b. Test de détection indirecte du virus :

❖ *Test sérologique de détection des anticorps :*

Les tests sérologiques permettent une détection spécifique des anticorps IgM et IgG produits par l'organisme en réponse à une infection par le SARS-CoV-2.

Les tests sérologiques ne sont pas classés comme tests diagnostiques ceci peut être expliqué par une cinétique variable de ces anticorps.

Les anticorps IgM sont détectés à partir d'un délai moyen de 5 jours de la date de l'installation de la symptomatologie et ceci dans 92.7% des cas selon une étude de Guo et Al.[87]

Ils sont habituellement le mieux détectable à J15 et diminue par la suite rapidement pour finir à disparaître après 6 à 7 semaines.[87]

Cependant les IgG sont détectés dans 77,9% de cas, à partir du 10^{ème} jour et augmente progressivement jusqu'à la 5^{ème} à 6^{ème} semaine habituellement.[87]

La durée exacte de persistance de ces anticorps est variable et reste encore mal définie.

Cette cinétique est variable chez les patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques.

La production des anticorps peut être parfois tardive, faible voir absente même chez les cas confirmés par un RT-PCR.

Le taux de production des anticorps est souvent proportionnel à la sévérité du tableau clinique et à l'âge.[88]

La sérologie ne permet pas de préciser le pouvoir infectieux du porteur, étant donné que la séroconversion ne s'accompagne pas de baisse de la charge virale. [88]

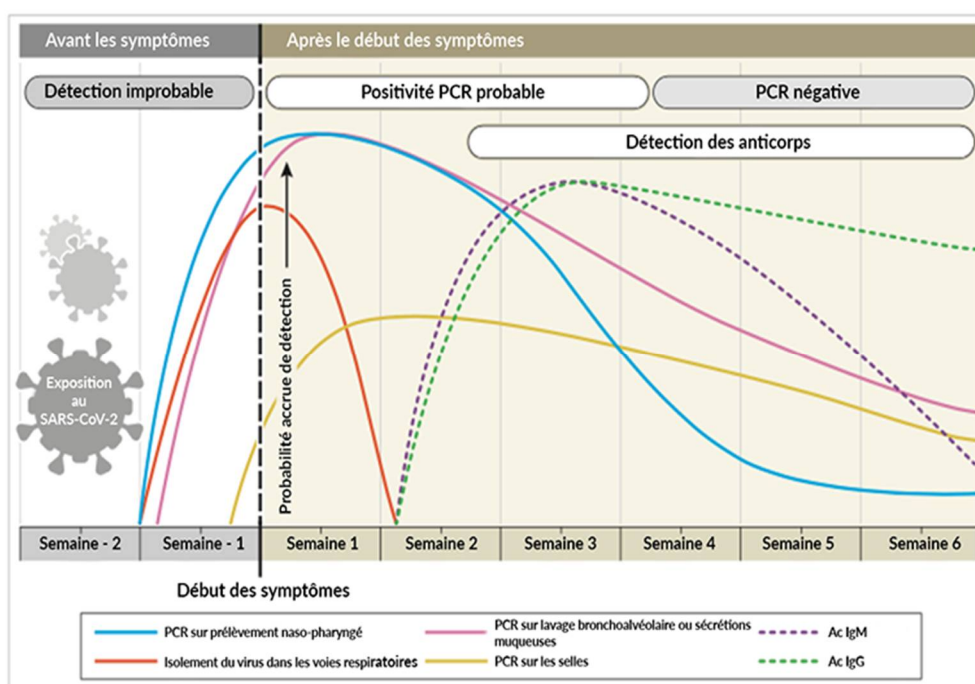


Figure 7: Cinétique des anticorps au cours d'une infection à SARS-CoV-2.[88]

Les tests sérologiques de détection des anticorps sont principalement indiqués dans les cas suivants :[89]

- Pour préciser le statut immunitaire chez un patient ayant rattrapé le virus antérieurement.
- Bien qu'une réponse immunitaire n'est pas forcément synonyme d'une protection immunitaire contre le SARS-CoV-2.
- Connaitre le statut sérologique chez les sous populations exposés notamment les professionnels de santé et les personnes vivant en collectivité, afin de pouvoir appliquer des mesures particulières au sein de ces sous populations.
- Permettent un diagnostic rétrospectif lors de la phase tardive de l'évolution de la maladie :

Ils permettent un diagnostic tardif (au delà de 7^{ème} jour de la symptomatologie) et ceci ne concerne pas généralement les formes asymptomatiques avec un seuil de détection des anticorps souvent non détectable.

Le diagnostic peut être ainsi retenu (même avec un RT-PCR négatif) par détection des IgM spécifiques ou une élévation du taux des IgG supérieure ou égale à 4, sur 2 tests à 15 jours d'intervalle.

Et ceci en prenant en considération le manque de spécificité de ces anticorps.

- Servent comme données pour les différentes études épidémiologiques, surtout l'étude de la séroprévalence pour avoir une idée sur la proportion de la population qui a été infectée.

Plusieurs techniques sérologiques de détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 ont été développées, basées sur des principes différents.

On distingue alors les tests automatisables dont le plus couramment utilisé est l'ELISA et les tests immunochromatographiques.

❖ *Les tests sérologiques type ELISA (ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY) : [90]*

Il s'agit d'un test qualitatif ou semi-quantitatif de taux de production d'anticorps dirigés contre la protéine N de la nucléocapside et le domaine de liaison au récepteur de la protéine S (RBD).

Ils sont réalisés en série sur une durée de 4 heures dans un laboratoire agréé, sur un échantillon de sérum ou plasma.

Cette technique immuno-enzymatique se résume en différentes étapes successives :

- Les anticorps présents dans l'échantillon de plasma du patient vont se fixer de façon spécifique sur les antigènes viraux recombinants.

Ces derniers sont déjà fixés sur une microplaque spécifique.

Il se forme ainsi des complexes immuns.

- L'anticorps dit de détection, qu'on va ajouter fixera alors les anticorps à doser du patient.
- Les anticorps de détection sont liés à une enzyme qui en présence de son substrat se transforme en produit de réaction détectable et mesurable via une coloration qui se produit.

❖ *Les tests rapides immunochromatographique sur bandellettes de nitrocellulose « LATERAL FLOW ASSAY » = « LFA » : [91]*

Il s'agit d'un test quantitatif, réalisé sur un prélèvement sanguin capillaire (au bout de doigt) pas forcément dans un laboratoire médical agréé.

Se base sur une technique similaire à celle de test de détection antigénique.

Permet de détecter la présence ou l'absence des anticorps anti-SARS-CoV-2.

Ce sont des tests rapides, le résultat est fourni en moins de 15 min ou une coloration particulière apparaît permettant l'interprétation.

Un résultat positif doit être complété par un test ELISA pour confirmation.

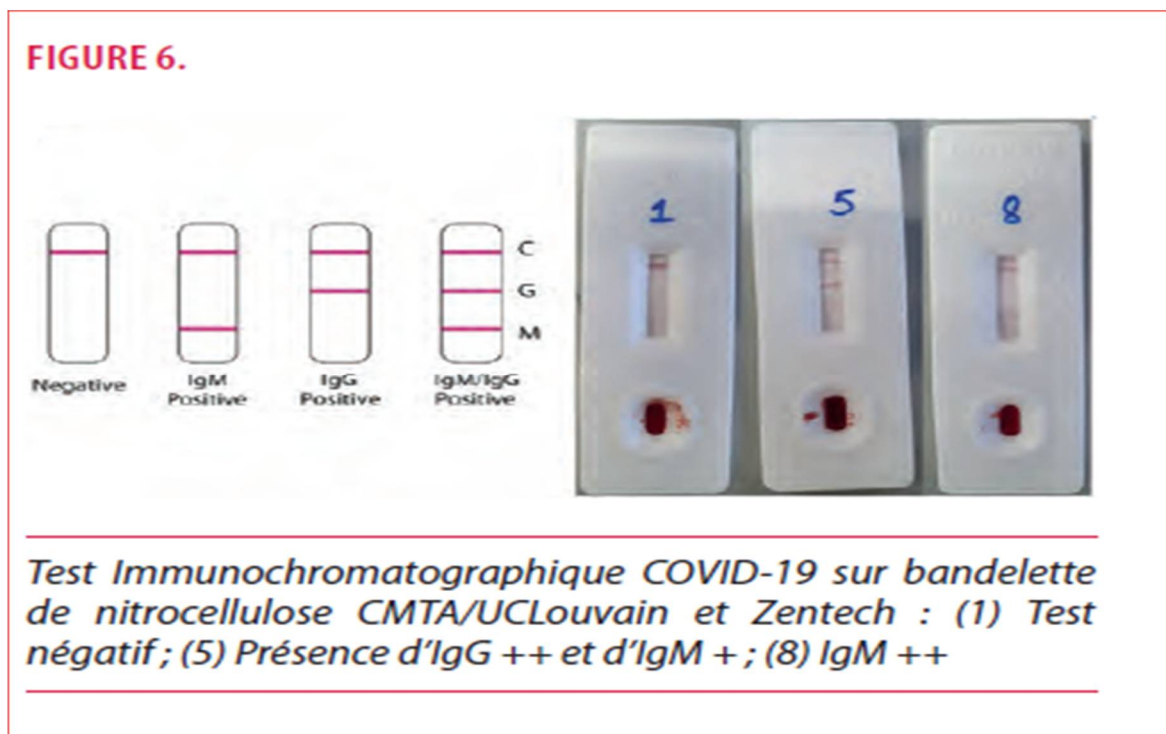


Figure 8: Test immunochromatographique sur bandelette de nitrocellulose avec les différents résultats possibles.[91]

Les interprétations cliniques possibles tirées de différents résultats de diagnostic biologique sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 10: Interprétation clinique en fonction de résultats des différents tests diagnostiques. (92)

Symptômes	RT-PCR	IgM	IgG	Interprétation clinique
+	+	-	-	Infection aiguë.
-	+	+	+	Infection aiguë.
+	+	+/-	+/-	Infection aiguë.
-	+	+/-	+/-	Infection aiguë.
+	-	+	+	Infection récente.
+	-	+/-	+	Infection tardive.
-	-	-	+	Infection ancienne.
-	-	-	-	Absence d'infection.

3. Diagnostic biologique non spécifique :[93]

Plusieurs anomalies biologiques non spécifiques peuvent s'associer à une infection à SARS-CoV-2.

Les examens biologiques non spécifiques ne sont pas indiqués en première intention, ils permettent plutôt d'évoquer le diagnostic que de le retenir.

La numération formule sanguine ; peut révéler une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes CD4 et CD8.

Cependant, une anémie ou une thrombopénie est rarement objectivée.

Pour le bilan de crase, le taux de prothrombine est fréquemment bas, rapporté dans 94% des cas.

Les D-dimères sont élevés dans 23.3 à 46.4% et le taux de fibrinogène peut être diminué.

Pour cela une coagulopathie souvent associée aux formes graves a été posée.

On note une élévation de la CRP qui peut atteindre des valeurs élevées dépassant 150 mg/L et ceci a été rapporté dans 60.7 à 85.6% des cas avec possible élévation de facteurs de l'inflammation notamment : le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), IL-6 et l'IL-10.

Le reste du bilan biochimique montre une possible augmentation des transaminases, bilirubine, LDH, des réserves alcalines, de la ferritinémie, des triglycérides et une hypoalbuminémie au cours d'un COVID.

Une élévation de la créatinine et de l'urée sanguine est peu fréquente et de mauvais pronostic.

La valeur de troponine est augmentée de 23% chez les patients avec une insuffisance cardiaque et de 17% chez les patients sans ATCD cardiovasculaire.

L'élévation persistante de la CRP, les TG, la ferritine avec une baisse de fibrinogène est expliquée probablement par le phénomène hémophagocytose par les macrophages suractivés.

H. Diagnostic radiologique :

Selon la société française de radiologie, il n'existe pas d'indication à une radiographie standard de thorax devant sa faible spécificité.

Par contre le scanner thoracique s'est imposé en apportant une valeur diagnostique avec une sensibilité supérieure à 90% et une spécificité faible allant de 25 à 56%, une appréciation scannographique de sévérité de lésions liées au SARS-CoV-2 et de l'évolution de la maladie peuvent être aussi apportées. [94]

Les différentes indications de scanner thoracique selon les recommandations actuelles : [95]

- En cas d'un diagnostic suspect ou confirmé et la présence de signes de sévérité cliniques nécessitant une hospitalisation.
- En attendant le résultat d'un PCR, en cas d'un diagnostic suspect avec présence de comorbidités associées.
- En première intention devant une indisponibilité de PCR.
- Le TDM-thoracique ne doit pas être réalisé comme moyen de dépistage chez des patients sans comorbidités et sans des signes cliniques de gravité.
- A la recherche d'une complication (SDRA, une surinfection, un pneumothorax secondaire à une ventilation assisté, une embolie pulmonaire) chez les patients souvent admis en USI avec une aggravation de signes cliniques.

Une pneumonie à COVID-19 présente un ensemble d'anomalies scannographiques typiques mais non pathognomiques pouvant la caractériser:[96]

Les images en verre dépoli sont très évocatrices, se retrouvent dans 80% des cas, le plus souvent bilatérales, diffuses et asymétriques prédominant en postérobasale et en périphérie.

Avec une moindre fréquence, d'autres lésions peuvent être observées à type de condensations en bandes d'épaississement péribronchovasculaire, dilatations vasculaires intra ou périlésionnelles, des réticulations fines et/ou une distorsion du parenchyme.

Des autres pneumopathies virales peuvent représenter un diagnostic radiologique différentiel, mais la topographie périphérique de lésions avec présence de réticulations fines et d'épaississements péribronchovasculaires sont beaucoup plus fréquentes dans la pneumonie à COVID-19,

Ces lésions scannographiques évoluent tout au long de l'infection à SARS-CoV-2 pour être classées en 4 stades évolutifs :[97]

- *Stade précoce* : les 4 premiers jours de l'infection, correspond aux opacités en verre dépoli.
- *Stade intermédiaire* : du 5^{ème} au 8^{ème} jour de l'infection, où les plages en verre dépoli et les réticulations intralobulaires se superposent formant ce qu'on appelle l'aspect en « crazy paving » avec apparition des opacités linéaires.

- *Stade tardif*: du 8^{ème} au 13^{ème} jour de l'infection, correspond à la régression des plages en verre dépoli contre les opacités linéaires.
- *Stade très tardif*: à partir du 14^{ème} jour de l'infection, régression progressive des différentes lésions (en cas d'une bonne évolution clinique).

Par ailleurs des lésions scannographique non typiques ont été aussi observées chez 10% de patients avec un COVID sous forme de condensations pseudonodulaires avec plus au moins un signe de halo inversé.[98]

Une topographie apicale ou bien unilatérale des lésions est présente dans 20 à 30% de cas et ceci a été rapporté principalement à un stade précoce de l'infection puisque l'atteinte tend à devenir bilatérale par la suite.[98]

On note bien que pour des terrains particuliers; avec une fibrose pulmonaire préexistante ou un emphysème par exemple, les lésions typique sont peu observées.[98]

L'évolution de lésions scannographiques liées au COVID atteint son maximum souvent au 10^{ème} jour après la contamination puis tend à régresser de façon progressive. [98]

Il a été rapporté que la reconstruction du parenchyme pulmonaire se fait généralement à 1 mois post infection.

Des séquelles de fibroses peuvent être aussi observées plus avec les tableaux de COVID-19 sévères ou critiques.[99]

Par ailleurs plusieurs études ont réussi à conclure que les anomalies radiologiques sont d'autant plus sévères que le tableau clinique est plus grave.

La gravité des lésions à la TDM-thoracique est évaluée en se basant sur de nombreux critères tels que la densité et les condensations parenchymateuses, une désorganisation architecturale précoce, la présence d'un épanchement pleural...[100]

L'étendue des lésions parenchymateuses décrite au scanner initial reste le principal critère pour l'évaluation de la gravité, classée en 5 stades selon la société radiologique thoracique (SRT) :[101]

- Stade 1: *atteinte absente ou minime* = Etendue de lésions inférieure à 10%.
- Stade 2: *atteinte modérée* = étendue de lésions estimée de 10 à 25%.
- Stade 3: *atteinte étendue* = étendue de lésions estimée de 25 à 50%.
- Stade 4: *atteinte sévère* = étendue de lésions estimée de 50 à 75%.
- Stade 5 : *atteinte critique* = étendue de lésions estimée de plus de 75%.

De nombreuses complications associées à l'infection à SARS-CoV-2 peuvent être aussi objectivées au scanner thoracique :[102]

- On note alors qu'un SDRA est suspecté radiologiquement devant des images bilatérales de condensations parenchymateuses avec une topographie déclive.
- Une surinfection bactérienne est évoquée devant des images de condensations alvéolaires, de topographie unilatérale associées à un épanchement pleural et/ou des adénopathies.
- Devant un tableau clinicobiologique évocateur; une embolie pulmonaire peut être aussi bien confirmée en complétant par un TDM injecté, sachant que l'injection n'est pas recommandée systématiquement.

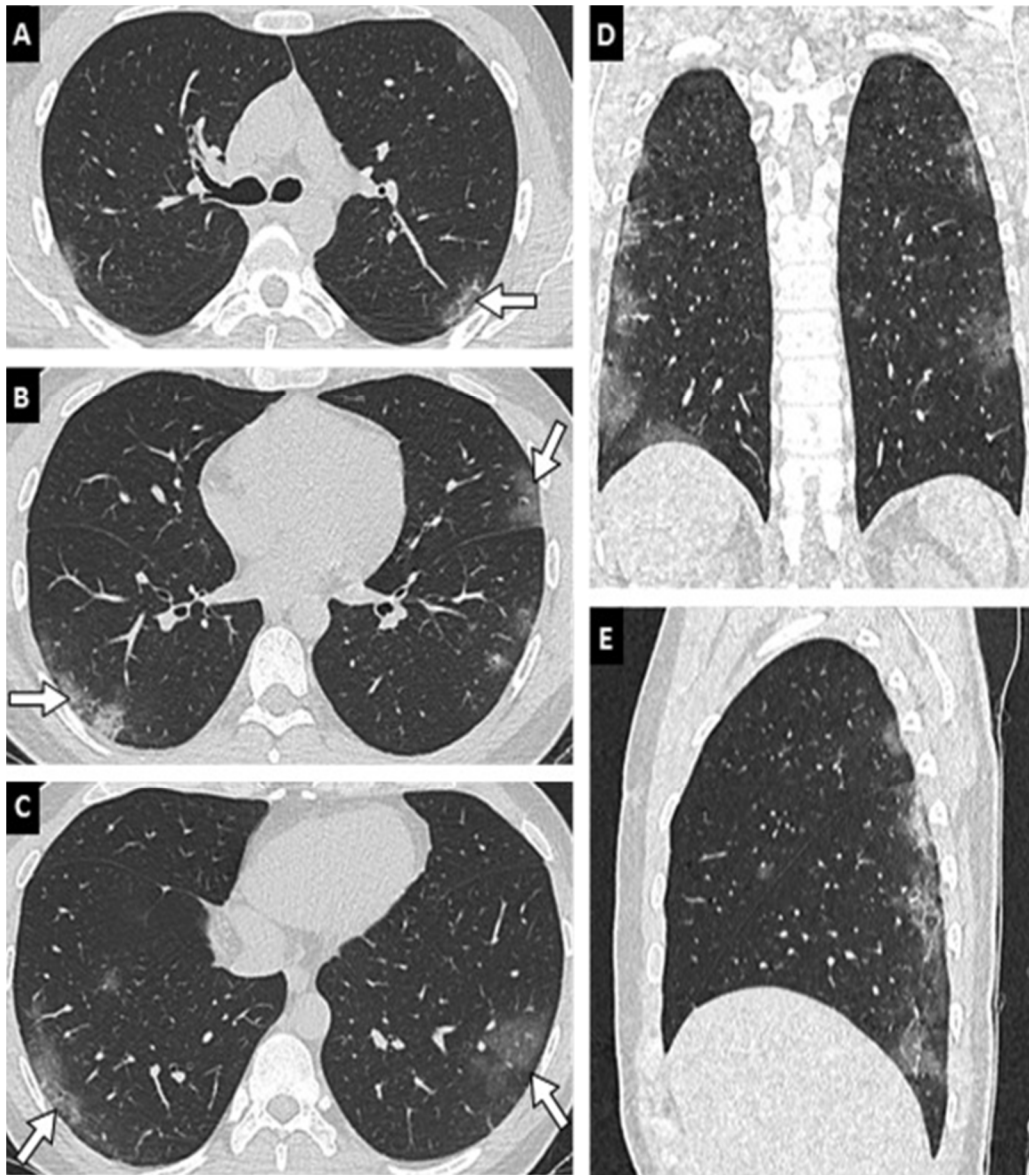


Figure 9: Figure : Coupes axiales (A, B et C), coronale D et sagittale E d'un scanner thoracique non injecté d'un patient âgé de 35 ans atteint de COVID-19.

Les flèches correspondent à des plages en verre dépoli de topographie sous pleurale bilatérales et prédominantes dans les régions postérieures.[102]

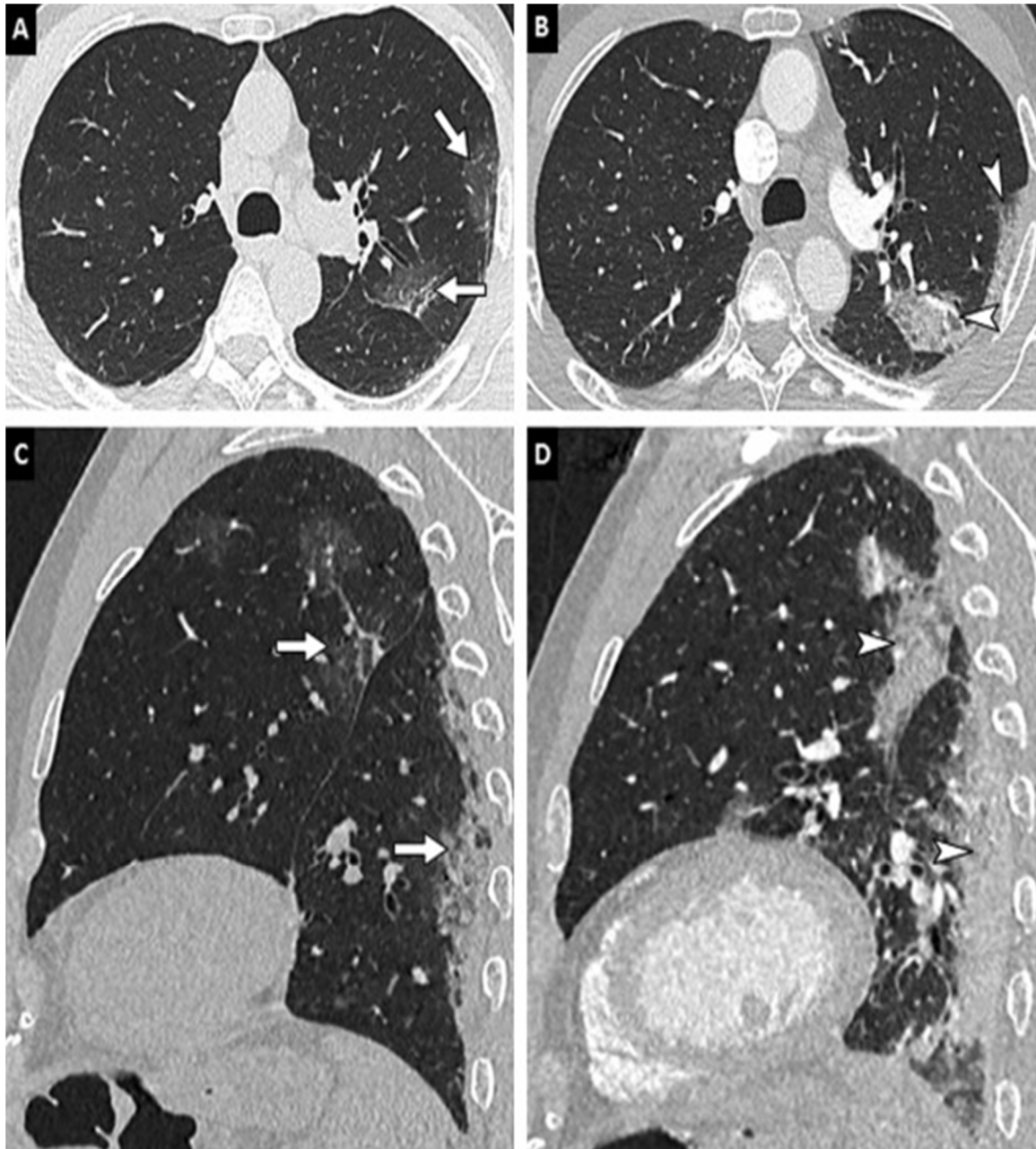


Figure 10: TDM thoracique non injecté réalisé chez un patient âgé de 58 ans.

Les coupes A et C : sont réalisés à la phase de début de l'infection à SARS-CoV-2.

Les coupes B et D : sont réalisés à J7 d'évolution de l'infection.

Les lésions initialement en verre dépoli représentées par les flèches évoluent en plages de condensation légèrement contractiles et réticulées qui sont représentées par les têtes de flèches.[102]

I. Les moyens thérapeutiques : [103]

Le traitement d'un patient atteint d'un COVID-19 reste essentiellement symptomatique :

- Paracétamol en cas de fièvre, de céphalées.
- Une oxygénothérapie adaptée au besoin.

1. Thérapeutiques potentielles :

Il est important de noter qu'il n'existe aucun traitement spécifique de l'infection à SARS-CoV-2 jusqu'à ce jour.

Pour cela plusieurs thérapies potentielles ont été étudiées par analogie avec les mécanismes d'action de différents médicaments déjà développés et utilisés pour la PEC d'autres maladies afin de prouver une efficacité contre ce virus.

Parmi ces nombreux traitements étudiés on détaille principalement :

➤ Inhibiteurs de l'entrée de virus : La Chloroquine (NIVAQUILE) et l'Hydroxychlorquine (PLAQUENIL) :

Médicaments utilisés principalement comme des immunosuppresseurs pour le traitement de certaines maladies auto-immunes tel que le lupus et la PR et le syndrome sec et utilisé aussi comme antiparasitaire pour le paludisme.

Il a été montré que ces molécules peuvent agir en inhibant la glycosylation terminale de récepteurs ACE2 et en augmentant le pH au niveau de l'endosome donc agissent comme inhibiteur de l'entrée de SARS-CoV-2 dans la cellule hôte.

Grâce à leur activité anti-inflammatoire, ils peuvent agir aussi sur l'orage cytokinique.

Une amélioration clinico-radiologique ainsi qu'une meilleure évolution de la maladie ont été notées initialement en Chine avec l'utilisation de Chloroquine et d'hydroxychloroquine chez une centaine de patients porteurs de virus.

Ceci a été redouté par la suite devant des données d'études n'ayant pas mis évidence aucune efficacité et n'ayant pas montré aucun impact sur le taux de mortalité observé chez les patients sous chloroquine ou hydroxychloroquine par rapport à ceux qui ne le reçoivent pas.

Par ailleurs leur administration était associée à un risque accru de décès lié à une toxicité cardiaque élevée.

Ce qui a poussé la Food and Drug Administration (FDA) à retirer le 15 Juin 2020, l'autorisation d'utilisation d'urgence de chloroquine et l'hydrochloroquine comme traitement de COVID.

➤ **Les inhibiteurs de la réplication virale :**

Le Remdesivir, le Favilavir, le Lopinavir, le Ritonavir et la Ribavirine présentent tous une activité inhibitrice de réplication de SARS-CoV-2, ciblant la RdRp sauf Lopinavir et la Ritonavir. Ces 2 derniers ciblent la 3CLpro.

▪ Remdesivir :

C'est un antiviral à large spectre, analogue de ribonucléotide spécifiquement de l'adénosine agit par cibler la RdRp ce qui aboutit au blocage de synthèse d'ARN viral.

Le Remdesivir a montré une efficacité vis à vis le SARS-CoV-2 aussi bien in vitro que in vivo.

Les résultats de l'essai clinique ACTT (Adaptive COVID-19 Treatment Trial), montrent que le Remdesivir est susceptible de réduire la durée d'évolution de la maladie avec moins d'oxygénéodépendance rapportée.

Cependant l'effet sur le taux de mortalité est non significatif.

Il a été utilisé pour le premier patient déclaré porteur de virus aux Etats Unis avec une bonne évolution clinique sans effets secondaires rapportés.

Le 1^{er} Mai 2020, la FDA a donné au Remdesivir l'autorisation d'utilisation d'urgence pour la prise en charge des patients avec un tableau sévère de COVID-19, et reste encore en cours d'essai cliniques dans plusieurs pays.

- Favilavir :

C'est un pro-médicament qui présente un mécanisme d'action similaire à celui de Remdesivir.

Développé et utilisé en Chine pour traitement de la grippe.

Un essai clinique fait au Japon a montré un taux d'amélioration de signes cliniques chez les patients présentant un tableau léger de COVID-19, de 73,8% à J7 et 87,8% à J14 de traitement par favilavir.

Ce taux a été évalué à 40,1% à J7 et 60,3% à J14 chez les patients avec un tableau sévère de COVID-19.

Mais ceci est dans les limites d'un nombre d'échantillons réduit sur lequel a été basé cette étude ainsi que la majorité d'études portant sur le favilavir.

Ce qui fait que le favilavir reste encore l'objet d'essai clinique.

▪ L'association Lopinavir-Ritonavir (KALETRA) :

Il s'agit de 2 anti-protéases utilisés principalement comme moyen thérapeutique de VIH.

Cette association avait bien montré une activité anti SARS-CoV-2 in vitro mais peu d'efficacité sur le plan clinique, sur la charge virale ou le taux de décès.

Un essai randomisé en Mars 2020 sur 1596 patients atteints de COVID-19 au Royaume Unis, n'a objectivé aucun effet bénéfique, d'où la décision du non indication de Lopinavir-Ritonavir en COVID-19.

➤ Le plasma de convalescent :

La plasmathérapie de convalescence est le fait d'utiliser les anticorps antiviraux développés par des patients guéris pour créer une immunité adoptive et passive chez les patients atteints de COVID-19.

Elle a montré une efficacité lors de pandémie de virus de l'Ebola aussi bien le SARS et le MERS.

Une étude menée sur 5 patients avec un tableau sévère de COVID-19 sous une ventilation mécanique avait objectivé une baisse de la charge virale, une diminution des besoins en oxygène, à J12 après administration de plasma convalescent.

L'effet de plasmathérapie de convalescence reste lié à l'âge du patient, le terrain et le stade de la maladie.

Cependant il faut tenir compte des réactions allergiques transfusionnelles, une possibilité d'accentuation paradoxale de l'infection par les anticorps.

La FDA a mis en disposition des conseils d'utilisation pour l'infection à SARS-CoV-2.

➤ **L'azithromycine :**

C'est antibiotique appartenant à la famille des macrolides.

Leur prescription au cours d'un COVID-19 a été basée sur l'activité immunomodulatrice de l'azithromycine en inhibant les neutrophiles et en diminuant la production des cytokines pro-inflammatoires.

Une efficacité anti-SARS-CoV-2 a été montrée in vitro.

Ce pendant, à l'issue de différents essais cliniques RECOVERY, on retient que l'azithromycine doit être prescrit seulement pour une indication antibactérienne précise associée à une infection par le SARS-CoV-2.

Puisque aucune réduction de durée d'hospitalisation, de taux de mortalité, d'une éventuelle oxygenodépendance n'a été prouvée sous la prise d'azithromycine chez des patients hospitalisés pour un COVID-19.

Leur prescription dans un but préventif de possibles surinfections bactériennes associées est non significatif chez les patients avec un tableau qui n'est pas sévère de COVID-19.

Il faut bien tenir compte de la résistance bactérienne possible avec un risque d'allongement de l'intervalle QTc.

➤ **Les agents immunomodulateurs :**

Agissent en essayant de colmater la tempête cytokinique déclenchée par la réponse immunitaire.

Les corticoïdes : Dexaméthasone en 1ère intention, c'est corticostéroïde avec une action à la fois anti-inflammatoire et immunosuppressive.

Selon l'essai clinique RECOVERY, le taux de mortalité chez les patients atteints de COVID-19 sous oxygénothérapie par lunettes nasales simples ou sous ventilation mécanique est réduit respectivement d'un cinquième et un tiers après leur mise sous dexaméthasone.

Par contre aucun effet n'a été montré pour ceux n'ayant pas été mis sous assistance respiratoire.

Le Haut conseil de santé publique (HCSP) recommande l'utilisation de corticoïdes dans la PEC de patients hospitalisés pour COVID-19 qui évolue depuis 7 jours pour des cas restreints et ceci devant le fait que les corticoïdes peuvent tarder la convalescence et potentialiser le risque de surinfection :

- âge \leq 70 ans et après évaluation du rapport bénéfice/risque pour les patients âgés plus de 70 ans.

- Les patients oxygénodépendants avec une saturation inférieure à 94% à l'air ambiant et inférieure à 90% chez les patients avec une insuffisance respiratoire.
- Les sujets hospitalisés dans un service de réanimation avec ou sans une ventilation mécanique.
- Pas de place à la prescription de corticoïdes chez les patients non hospitalisés ou les patients hospitalisés avec un tableau bénin de COVID non oxygénodépendants.
- Les femmes enceintes.

Il est recommandé de privilégier la voie d'administration orale par rapport à la voie parentérale chaque fois que possible et ceci à la dose de :

- Dexaméthasone en 1^{ère} intention, 6mg/j pendant une durée maximum de 10 jours.
- Methylprednisolone 32mg/j ou Prednisone 40mg/j pendant 10 jours suivi d'une décroissance progressive des doses durant 3 à 4 jours.
- Hydrocortisone 160mg/j, durée de 10 jours avec décroissance progressive des doses durant 3 à 4 jours.

Tocilizumab et Sarlumab : utilisés comme traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Il s'agit des anticorps spécifiques de récepteurs de l'IL-6.

Dans différents essais cliniques, ils ont prouvé un effet bénéfique pour le COVID-19, tout en agissant sur la composante en rapport avec la tempête cytokinique.

L'eculizimab : il s'agit d'anticorps monoclonaux spécifiques, qui agit en inhibant la protéine pro-inflammatoire du complément C5.

Les essais cliniques ont objectivé alors que l'administration de l'eculizimab chez les patients avec un tableau sévère de COVID-19, peut intervenir en atténuant l'œdème pulmonaire qu'ils présentent avec une baisse remarquable de la CRP et les marqueurs de l'inflammation.

Les interférons alpha :peuvent altérer la réplication de virus, ils possèdent un pouvoir inhibiteur de protéases virales, et potentialise l’immunomodulation en augmentant la cytotoxicité des lymphocytes pour les cellules cibles, et le pouvoir phagocytaire des macrophages.

Les interférons-alpha ont bien montré une efficacité t in vitro contre le SARS-CoV-2 et font toujours l’objectif d’essais cliniques.

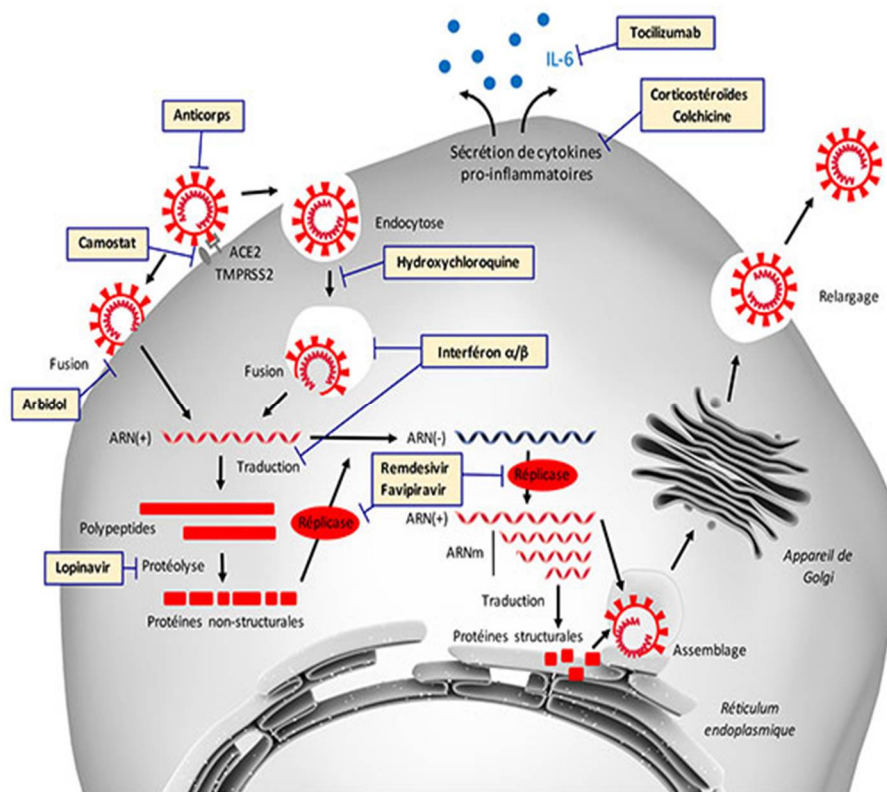


Figure 11: Mécanismes d’action des différentes thérapies potentielles au cours d’une infection au SARS-CoV-2.[104]

2. Les compléments alimentaires :

Toujours recommandés en supplémentation chez les patients atteints de COVID-19 devant leur effet booster de l'immunité.

❖ La vitamine C :

C'est l'acide ascorbique en stimulant la production des IFN, en potentialisant le pouvoir phagocytaire des neutrophiles et en stimulant les lymphocytes.

❖ La vitamine D :

Intervient dans réponses immunitaire adaptative de l'organisme, en participant dans la différenciation, prolifération et la maturation des cellules immunitaires.

❖ Le zinc :

La carence en zinc va se retentir sur l'immunité aussi bien innée qu'adaptative.

Par ailleurs, cette carence lorsqu'elle devient chronique elle peut augmenter l'inflammation.

3. Prescription des AINS :

Il existe aucune preuve en faveur d'une aggravation de l'infection SARS-CoV-2 à la prise des AINS

Les AINS peuvent être alors prescrits au besoin (par exemple lors d'une péricardite associée à un COVID).

Un traitement AINS prescrit au long cours pour une maladie chronique ne doit pas être interrompu lors d'un COVID.

4. Place des ATB : [105]

La HCSP confirme que les ATB ne sont pas indiqués systématiquement chez les patients atteints de COVID-19.

Ils doivent être prescrits seulement devant une surinfection bactérienne avec présence d'un foyer infectieux identifié ou rarement devant une co-infection bactérienne.

En cas de surinfection bactérienne suspectée une antibiothérapie probabiliste peut être indiquée en première intention.

- Pour les formes simples sans signes de gravité : Amoxicilline + acide clavulanique ou cefotaxime, (levofloxacin si allergie aux bêta-lactamines).
- Pour les formes graves : cefotaxime +/- un macrolide ou levofloxacin (si allergie aux bêta-lactamines : levofloxacin).

5. Prévention de thrombose veineuse : [106]

Il a été prouvé qu'une infection à SARS-CoV-2 est associée à une activation de la coagulation par de multiples mécanismes.

Devant un risque thromboembolique démontré ou probable l'héparine à bas poids moléculaire est le choix soit à dose préventive ou à dose préventive majorée (et adapté selon la fonction rénale).

6. PEC au Maroc :

Un protocole national bien défini a été établi et validé par le ministère de la santé pour la PEC de patients avec un COVID-19 (y compris la femme enceinte ou allaitante).

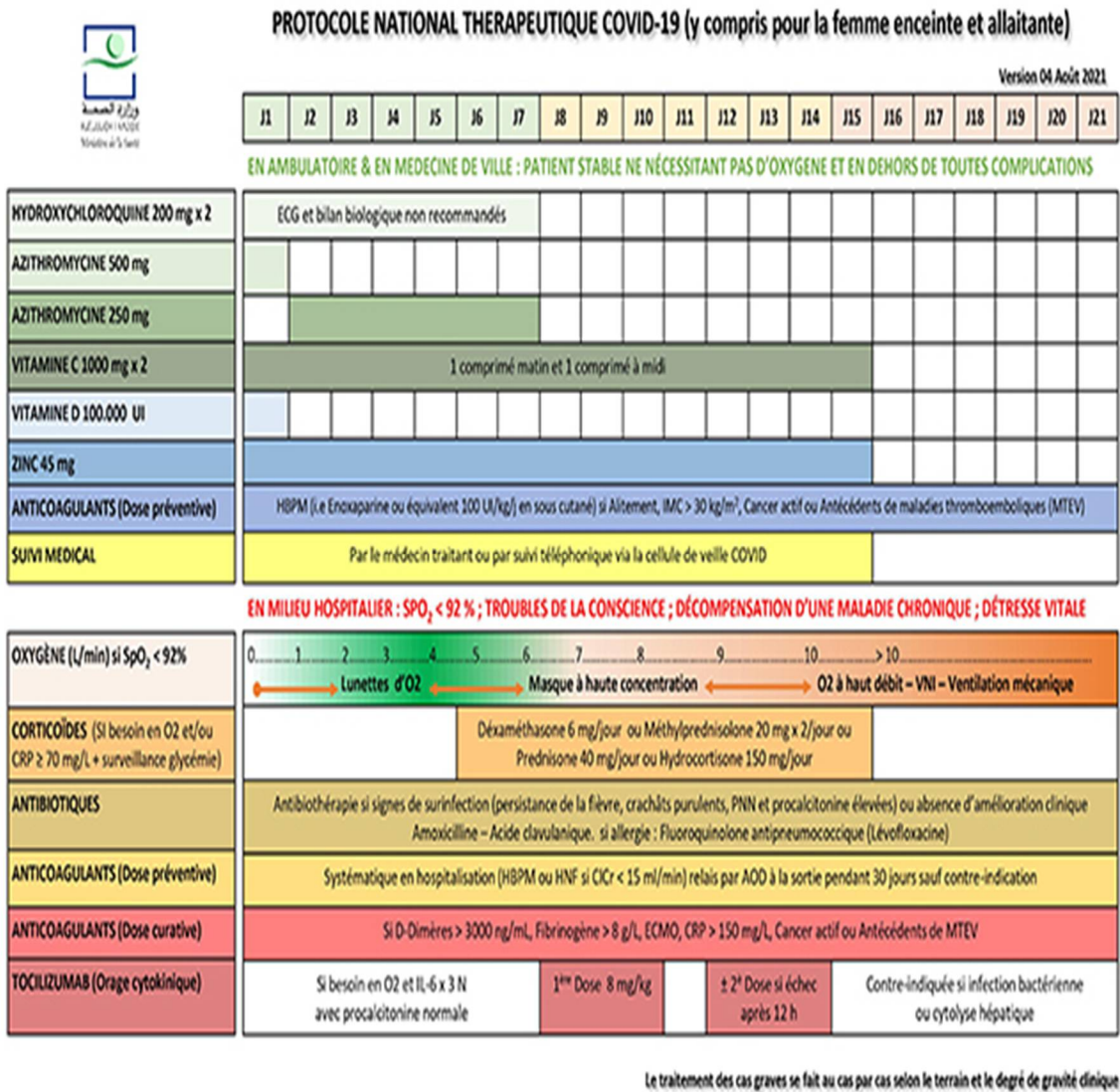


Figure 12: Protocole national thérapeutique COVID-19 (dernière version du 04 Aout 2021) [107]

J. La Prévention :

1. La prévention secondaire :

❖ L'hygiène des mains : [108]

Une hygiène des mains appropriée est un moyen préventif important pour limiter la transmission du SARS-CoV-2.

Sachant qu'une solution de savon pour les mains est capable de réduire le pouvoir infectieux du SARS-CoV-2 après 5 min, il est recommandé alors de se laver les mains fréquemment avec de l'eau et du savon pendant 30 secondes.

Il faut se laver les mains après un contact avec un objet ou une surface susceptible d'être souillés.

Et immédiatement dès le retour à la maison d'un lieu public ou après un contact étroit avec des personnes, en attendant on évite de toucher le visage avec les mains.

Il est recommandé que lors d'un éternuement ou une toux, on doit utiliser un mouchoir qu'on jette dans un sac en plastique, à défaut on peut utiliser aussi le creux du coude et on procède immédiatement d'un lavage de mains.

Une hygiène des mains est peut être aussi gardée par friction pendant 30 secondes avec des solutions hydroalcooliques présentant au moins 60% d'alcool (selon les recommandations de l'OMS).

Il faut noter que les solutions hydroalcooliques exigent une propreté préalable des mains puisqu'ils sont moins efficaces sur des mains visiblement sales.

Ces solutions sont le premier choix pour le personnel de santé sinon pour la population générale ils sont utiles en cas de non disponibilité de savon.

❖ Le port des masques faciaux :

Le port de masque est considéré comme l'un des principales mesures de prévention visant à limiter la propagation de virus par exposition aux gouttelettes infectantes.

Cependant il doit être porté de façon convenable faisant couvrir le nez, la bouche et le menton pour assurer le maximum d'étanchéité tout en le manipulant par l'intermédiaire des élastiques afin d'éviter le risque de contamination.

Le masque doit être changé à chaque fois qu'on dépasse la limite de temps d'utilisation, lorsqu'il est souillé ou devient humide.

Une hygiène rigoureuse des mains doit être maintenue avant et après le port de masques.

Il existe plusieurs types de masques faciaux classés selon la capacité de filtration.

Selon les recommandations de l'OMS : [109]

- Un masque grand public en tissu réutilisable de catégorie 1 (UNS1) répondant aux normes Afnor S76-001 pouvant faire l'affaire pour la population générale en absence de facteurs de risques.
- Un masque chirurgical est à utiliser en particulier chez : les personnes âgées de plus de 60 ans, terrain avec des comorbidités associées.

Lors de contact étroit avec un cas suspect ou pour les cas suspects à leur tour voir les cas confirmés.

-Les masques de protection respiratoire (notamment FFP2, FFP3, N95, N99) sont réservés pour le personnel de santé en contact avec des cas suspects, probables ou confirmés.

Ces masques sont bien évidemment indiqués devant tout acte médical susceptible de créer des aérosols est dans les lieux où la production de ces aérosols est possible.

Par ailleurs dans ces cas d'autres équipements de protection individuelle seront essentiels : une visière ou des lunettes de protection, une protection de la chevelure, des gants propres et une surblouse à usage unique.

❖ *La distanciation physique :*

Etant donné qu'un contact étroit est considéré à haut risque de transmission, une distance interhumaine de 2 mètres au moins est toujours à respecter particulièrement dans un espace clos avec une densité de personnes élevée mais aussi bien dans les espaces ouverts et même avec le port de masque.

Pour les cas confirmés qu'ils soient symptomatiques ou pas, un isolement est indiqué pour casser la chaîne de transmission.

❖ *Désinfection des surfaces :*

Pour éviter une transmission par contact avec des objets et/ou des surfaces contaminés, il est donc indiqué d'assurer une désinfection de l'environnement.

Il a été prouvé que les agents désinfectants de surface notamment l'éthanol et l'isopropanol sont capables d'inactiver le SARS-CoV-2 au bout de 30 secondes.[108]

Pour le chlorure de benzalkonium à 0.1% et l'eau de javel sont également capable d'inactiver le virus mais après 5 minutes.

Particulièrement pour les cas suspects ou confirmés une désinfection de l'environnement est nécessaire, doit être faite par un technicien d'hygiène suivant 2 étapes :

- Premièrement il faut assurer un nettoyage habituel permettant une virucidie.
- Secondairement, un produit virucide sera utilisé, avec une concentration et temps de contact bien défini par le fabricant.

Outre que ces principaux gestes barrières, d'autres mesures doivent être prises permettant de limiter la transmission du SARS-CoV-2 :

- Mise en place de stratégies bien définies de dépistage et d'isolement de cas confirmés.
- Application des mesures de distanciation sociale et respect des mesures sanitaires dans les lieux publics et particulièrement dans les espaces clos.
- Eviter les grands rassemblements
- Application des restrictions pour les déplacements internationaux et nationaux.
- Information et éducation du grand public.
- Formation de personnels de santé.

2. La prévention primaire = la vaccination : [103]

Quelques semaines après de début de la pandémie, les chercheurs ont pu commencer le développement de vaccins contre le SARS-CoV-2.

Les différentes plateformes vaccinales (techniques) choisies et l'antigène cible (protéine S) ont été basés sur les données déjà acquies lors de développement des vaccins dirigés contre les autres coronavirus et bien évidemment sur le séquençage génomique de SARS-CoV-2 :

- La protéine S présentant le domaine de fixation aux récepteurs (RBD) est considérée comme une cible antigénique optimale pour le vaccin, puisqu'elle génère des anticorps neutralisant empêchant la fixation de virus à la cellule hôte.
- Les différentes plateformes des candidats vaccinales qui ont été utilisées :
 - Les vaccins classiques : à base de virus inactivés, atténués.
 - Les vaccins englobant les gènes de SARS-CoV-2 enveloppés dans des nanoparticules lipidiques pour les vaccins à ARNm ou bien sous forme d'acides nucléiques nus pour les vaccins à ADN.
 - Les vaccins à vecteurs viraux : soit répliatifs ou non répliatifs.
 - Les vaccins protéiques : pseudo-particules virales ou sous unités protéiques.

A la date de 10 Novembre 2020 : 180 candidats de vaccins anti COVID-19 était déjà en cours de développement avec plus de 40 vaccins en phases d'essais cliniques.

Ci-dessous les différents vaccins contre SARS-CoV-2 ayant eu une AMM jusqu'à ce jour :

❖ Les vaccins à ARN :

Principe : L'ARNm code pour la protéine S du SARS-CoV-2.

Il est entouré d'une couche lipidique dite la nanoparticule lipidique, assurant un rôle de protection et facilitant sa pénétration dans la cellule à travers la membrane cellulaire pour être libéré dans le cytoplasme là où il va être traduit en protéine S.

La présentation antigénique S exprimée de façon temporaire à la surface des cellules est alors capable de déclencher une réponse immunitaire de l'organisme dirigée contre le SARS-CoV-2.

➤ **Pfizer- BioNTech / BNT162b2 :**

C'est un vaccin à ARNm simple brin hautement purifié, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques mesurant 80nm.

Il a été développé par BioNTech, Pfizer et Fosun Pharma et les essais cliniques de phase 3 ont prouvé une efficacité contre le virus SARS-CoV-2 de 94%.

➤ **Moderna / ARNm1273 :**

Ce vaccin a été développé par l'institut américain d'allergies et des maladies infectieuses (NIAID) en collaboration avec Biotech Moderna avec à l'issue des essais cliniques de la phase 3, une efficacité de 94.5% a été prouvée. (104)

Le 18 Décembre 2020, le vaccin Moderna a été autorisé par la FDA.

❖ Les vaccins à vecteur viral non répliquatif :

Principe : le vecteur est défini comme un virus recombinant non pathogène, souvent atténué.

Il est produit par clonage du gène qui code pour l'antigène viral.

Une fois introduit dans l'organisme, il produit une réponse immunitaire dirigée contre l'antigène du virus.

Ces vaccins agissent par la production dans la cellule hôte de nouveaux virions qui à leur tour infectent d'autres cellules ce qui signifie plus d'expression d'antigènes viraux et plus de stimulation de système immunitaire.

Ces vaccins ont l'avantage d'être plus facile à conserver et peu coûteux par rapport aux vaccins à ARN.

➤ **Sputnik V / Gam-COVID-Vac :**

Utilise comme vecteur l'adénovirus type rAd5 et rAd26, le gène de protéine S de SARS-CoV-2 est incorporé dans son génome.

Ce vaccin a été développé par l'institut Russe de recherche en épidémiologie et microbiologie Gamalya.

Les essais cliniques en phase 3 ont approuvé une efficacité de 91,4% contre le SARS-CoV-2.

La Russie a été le premier pays avec un vaccin contre le COVID approuvé le 24 Aout 2020.

➤ **AstraZeneca / Oxford ou ChAdOx1 nCoV-19 :**

Utilise comme vecteur l'adénovirus du chimpanzé atténué dont le génome est formé d'une séquence qui code pour la protéine S du SARS-CoV-2.

Ce vaccin a été développé par l'université d'Oxford.

Les essais cliniques ont objectivé une efficacité de 70,4% contre le SARS-CoV2.

➤ **Jansen / JNJ-78436735 :**

Utilise comme vecteur un adénovirus humain recombiné (Ad26) qui intègre la protéine S complètement stabilisée.

Il a été développé par Pharmaceutical Company of Johnson & Johnson, il se différencie par un schéma vaccinal à dose unique.

Une efficacité de 66% a été prouvée dans 28 jours en moyenne après administration du vaccin Jansen 1 pour les tableaux non graves de COVID-19 et de 85% pour les formes sévères.

L'AMM européenne a été obtenue pour ce vaccin le 11 Mars 2021.

❖ **Les vaccins à base de virus inactivés :**

❖ **Principe :**

Ces vaccins sont le produit d'une multiplication virale dans une culture cellulaire notamment les cellules de Vero.

Les virus obtenus vont être inactivés par des techniques physiques (chaleur) ou chimiques (formaldéhyde) lui faisant perdre son pouvoir de réplication.

❖ **Inconvénients :**

- Moins immunogènes par rapport aux vaccins vivants.
- Exige une utilisation des adjuvants et de rappels.

➤ **Sinopharm / BBIBP-CoV :**

Il a été développé par l'institut de produit biologique de Pékin et Sinopharm en Chine

Les essais cliniques de la phase 3 ont objectivé une efficacité de 86% contre le SARS-CoV-2.

II. PATIENT POST COVID-19 OU GUERIS DU COVID-19 :

La pandémie COVID-19 a bouleversé les systèmes de santé à travers le monde entier; l'activité chirurgicale a été suspendue pendant des mois durant l'année 2020.

Avec la reprise prudente de la chirurgie programmée, plusieurs patients présentent une infection à SARS-CoV-2 comme antécédent, quelque soit documenté ou non, symptomatique ou asymptomatique, grave ou légère : de nombreux patients vont garder une symptomatologie persistante au décours de la phase aigüe de cette infection pour plusieurs semaines voir des mois.

A. Incidence des symptômes persistants :

A l'issue de plusieurs études, il a été estimé que pour les patients ayant eu une infection à SARS-CoV-2 pris en charge en ambulatoire 10 à 35% des patients développent des symptômes persistants au-delà de la phase aigüe de l'infection et jusqu'à 80% pour les patients qui ont été hospitalisés pour une forme modérée à sévère du COVID-19.[111]

Le 25 Février 2021, l'OMS a déclaré qu'environ un patient sur 10 qui se remettent d'un COVID-19 continue à garder un état de santé dégradé au-delà de 12 semaines ou encore plus.[112]

B. Les différentes définitions des symptômes persistants au décours d'un COVID-19 utilisées dans la littérature :

Il n'existe pas jusqu'à ce jour une véritable définition universelle de l'entité qui regroupe les différents symptômes résiduels qui persistent après guérison d'une infection à SARS-CoV-2.

Cette entité a été décrite pour la première fois en Mars de l'année 2021.

De nombreuses terminologies ont été posées mais ils font tous appel à des symptômes qui se maintiennent ou se développent plusieurs semaines ou mois après la phase aiguë d'une infection à SARS-CoV-2 ou proprement dit après la guérison clinique et ne peuvent pas être expliqués par d'autres étiologies.

Le terme « *symptômes prolongés après un épisode initial de COVID-19* » a été adopté par la haute autorité de santé (HAS).[112]

Le terme « *COVID long* » a été proposé par un groupe de travail français et défini comme une anomalie qui regroupe l'ensemble de symptômes qui se prolongent au delà de 12 semaines ou les nouveaux symptômes qui réapparaissent après une bonne évolution initiale avec un délai de plus de 3 semaines après l'infection à SARS-CoV-2.[113]

Cependant, le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) et le Royal College of General Practitioners (RCGP) ont défini le « COVID long » comme étant la présence de symptômes persistant au-delà de 4 semaines après une infection à SARS-CoV-2 sans autres étiologies associées qui pourraient être en cause.[114]

Par ailleurs, 2 entités à part ont été définies par Halpin S et Al et Greenhalgh T et Al :

-Le « *syndrome post COVID-19 aiguë* » : c'est la présence des symptômes plus de 3 semaines après l'apparition des premiers symptômes.

-Le « *COVID-19 chronique* » : c'est la présence de symptômes au-delà de 12 semaines à compter du début de l'apparition de symptômes initiaux.[115]

Sachant que selon l'OMS, la durée d'évolution de symptomatologie initiale ou

aigue d'une infection à SARS-CoV-2 autrement dit le délai entre l'installation de symptômes et la guérison clinique est habituellement entre 2 et 3 semaines pour les formes légères à modérées mais reste variable selon la sévérité du tableau clinique présenté.

Ceci peut être expliqué par une possible évolution défavorable vers une complication ou une décompensation d'une anomalie associée est possible.

Il faut donc bien noter que les intervalles de temps sur lesquels ont été basées les différentes définitions ne considèrent pas la durée d'évolution de la phase aigue de COVID-19 avec un tableau clinique sévère.

C. Classification du « COVID long » : [116]

Le centre médical de l'université de Cincinnati a établi une classification de COVID long en 5 catégories selon la symptomatologie initiale et sa durée, la période de repos et la réapparition de symptômes :

- Le type 1 : correspond aux patients atteints d'une infection à SARS-CoV-2 et chez qui la durée de guérison varie en fonction de la sévérité du tableau clinique présenté initialement, les complications et les pathologies sous jacentes.
- Le type 2 : se caractérise par la présence de symptômes qui se prolongent jusqu'à 6 semaines à compter du début de l'infection à SARS-CoV-2.
- Le type 3 : se caractérise par une période de remission complète ou presque complète suivie par une réapparition de symptômes qui se prolongent durant au moins 3 mois pour le type 3A et au moins 6 mois pour le type 3B.

- Le type 4 : s'intéresse aux patients asymptomatiques au début de l'infection et qui ont développé des symptômes 1 à 3 mois plus tard pour le type 4A et 3 mois ou plus pour le type 4B.
- Le type 5 : s'intéresse aux patients asymptomatiques ou qui avaient présenté quelques symptômes et qui sont décédés à 12 mois plus tard.

Cependant, une autre classification de syndrome post COVID-19 aigue en 3 catégories a été établie par Amenta et Al du Baylor College of Medicine Houston :

- Catégorie 1 : c'est la symptomatologie résiduelle persistante après la guérison.
- Catégorie 2 : correspond au dysfonctionnement d'organes qui apparaît après une rémission initiale.
- Catégorie 3 : correspond aux nouveaux symptômes qui se manifestent après une infection à SARS-CoV-2 initialement asymptomatique à légère.

Une 3ème classification des symptômes post-COVID a été proposée par Fernandez-de-Las-Penas et Al qui repose sur le délai de la symptomatologie par rapport au début de l'infection et tenant en considération des cas où le diagnostic n'a pas été établi initialement et le fait que le patient a été hospitalisé ou non :

- Phase de transition = Des symptômes cliniques liés potentiellement à l'infection aigue : les symptômes évoluant jusqu'au 4ème voir la 5ème semaine après le début de l'infection.
- Phase 1 = Les symptômes post-COVID aigue : à partir de la 5ème jusqu'à la 12ème semaine après le début de l'infection.
- Phase 2 = Les symptômes post-COVID prolongés : de la 12ème au 24ème semaine après le début de l'infection.

- Phase 3 = Les symptômes post-COVID persistants : à partir de la 24^{ème} semaine.

La phase de transition a été proposée dans un but d'obtenir plus de spécificité dans la définition de symptômes post-COVID.

Cette phase peut varier avec les facteurs extrinsèques notamment pour les patients qui avaient été hospitalisés la phase de transition se prolonge de 4 à 5 semaines après l'hospitalisation.

D. Les facteurs de risques :

1. Facteurs de risque clinique et facteurs liés au terrain :

- **Patients non hospitalisés :**

Selon une étude faite par Cirruli et Al [117], les patients qui ont présenté un tableau clinique sévère ont tendance à développer plus une symptomatologie persistante après une guérison d'un COVID-19.

La présence de dyspnée comme symptomatologie initiale et le nombre de symptômes installés à la phase aiguë d'autant plus élevé, sont liés à des symptômes qui se prolongent à 30 jours de l'infection.

L'existence d'une pathologie auto-immune, rhumatologique ou des troubles anxieux ou dépressifs préexistants est associé à un risque de développer des symptômes persistants à 90 jours.

Mais dans cette étude aucun lien avec le sexe, les tares sous-jacentes n'a pas pu être établi.

Dans une étude transversale de Stevam K et Al faite en Norvège[118], le nombre de comorbidités associées et de symptômes développés initialement au cours de la phase aigue de l'infection à SARS-CoV-2 étaient liés de façon remarquable au nombre de symptômes présents au cours du suivi avec en moyenne 117 jours comme délai de persistance de symptômes.

De même, dans cette étude aucune relation ni avec l'âge, le sexe, le tabagisme ou l'IMC n'a pas pu être établie avec la symptomatologie persistance en post-COVID.

Pour l'étude de Goërtz YMJ et Al [119], le nombre de symptômes développés à la phase aigue de la maladie était potentiellement prédictif du nombre de symptômes à 79 +/- 17 jours du suivi.

Une étude stratifiée selon l'âge faite dans les îles Féroé a prouvé qu'un nombre plus élevé de symptômes persistants a été décrit chez les personnes âgées de 18 à 66 ans par rapport aux autres.

Cependant dans cette étude aucun lien significatif n'a été établi avec le sexe, les tares associée, le tabagisme, l'automédication, la sévérité du tableau clinique ou le fait d'avoir recours à une hospitalisation.[120]

Une autre étude faite sur un total de 4000 cas guéris de l'infection à SARS-CoV-2 a prouvé qu'un âge supérieur à 70 ans est un facteur qui prédispose à présenter un COVID long.[121]

- **Patients hospitalisés :**

Une étude de Huang et Al [122] rapporte que les patients ayant présenté un tableau clinique sévère à la phase aigue de l'infection ont été plus susceptibles à présenter des troubles anxieux et dépressifs avec un odds ratio (OR) à 1.77 ou

des myalgies et une asthénie avec un OR à 2.69 qui persistent en post-COVID aigue.

Une autre étude faite par Halpin et Al [123] décrit que pour les patients avec un COVID-19 qui ont été hospitalisés dans un service de médecine une prédominance féminine (61% contre 29%) à été objectivée en ce qui concerne la persistance des symptômes.

Par contre pour les patients qui ont été hospitalisés dans un service de réanimation, ayant nécessité une ventilation mécanique ou une durée prolongée d'hospitalisation sont plus à risque de présenter des symptômes prolongés.

Il est vrai qu'une altération de la qualité de vie et une incapacité fonctionnelle ont été beaucoup plus marquées chez des patients même après 3mois de leur hospitalisation dans les USI mais ceci a été rapporté plutôt à un syndrome de soins post-intensifs (SPIC).

Un effet additif de COVID-19 sur les SPIC reste encore un sujet de recherche.

Par contre aucun lien significatif entre une récupération de l'autonomie et la mobilité établi par le score EQ-5D-5L et les facteurs d'âge, sexe, ethnie ou l'IMC n'a pas été élaboré.

Devant une telle imprécision des facteurs de risque possibles de COVID long le haut conseil de santé publique rapporte en Juin 2021 que le nombre de symptômes présenté initialement et le degré de sévérité du tableau clinique présenté lors de la phase aigue de l'infection pourraient être les facteurs de risque déterminants d'un COVID long.[124]

2. Facteurs de risque biologique : [125]

Des études ont souligné que les lésions pulmonaires associées au COVID-19, les anomalies radiologiques hépatiques, rénales, cardiaques décrits jusqu'à 2 à 3 mois de l'infection sont liées à une élévation des marqueurs biologiques d'inflammation systémique notamment la CRP, les PNN, IL-6 et la procalcitonine.

Selon une autre étude les patients avec des symptômes persistants après un COVID-19 guéris présentent fréquemment une élévation de la CRP, des D-dimères et une lymphopénie par rapport à ceux guéris après la phase aiguë sans symptomatologie persistante.

Par contre d'autres études n'ont montré aucune relation significative entre l'élévation de ces marqueurs biologiques inflammatoires et la survenue d'un COVID long.

Par ailleurs, une autre étude a décrit qu'un taux de troponine élevé s'associe fréquemment à une asthénie et une lymphopénie s'associe à des palpitations et/ou des douleurs thoraciques.

Pour conclure cette dysharmonie retrouvée à propos des facteurs de risque possibles peut être expliquée par : des méthodes d'études différentes, une nature composite et hétérogène probable du COVID long.

E. Hypothèses étiopathogéniques : [126]

Les mécanismes à l'origine d'un COVID-19 long restent jusqu'à ce jour mal définis, plusieurs hypothèses sont ainsi posées pouvant expliquer une symptomatologie durable chez des patients ayant un COVID-19 guéris :

- Une probabilité de persistance de SARS-CoV-2 dans certains sites cibles

ou une éventuelle virémie qui persiste particulièrement chez les sujets immunodéprimés.

- Une possible rechute ou réinfection.
- L'origine de symptomatologie persistante peut être liée à une pathologie méconnue avant l'infection à SARS-CoV-2.
- Des séquelles organiques pourraient être en cause, notamment des lésions fibrosantes pulmonaires, lésions séquellaires de myocardite ou de complication thromboembolique...

Cette atteinte d'organes a été objectivée par une étude prospective faite sur un total de 201 patients ayant eu une infection à SARS-CoV-2 et qui présentent encore des symptômes persistants évoluant depuis au moins 4 semaines de la guérison clinique où une IRM a été faite 4 mois plus tard.

Les résultats ont objectivé au moins un organe atteint chez 70% des patients.

Ces lésions ne sont pas associées à la sévérité du tableau clinique présenté à la phase aiguë de l'infection

Ils sont répartis comme suit :

- Atteinte cardiaque chez 26% des patients (myocardite et une dysfonction systolique dans respectivement 19 et 9% de cas).
- Atteinte pancréatique chez 40% des patients (soit sous forme de graisse ectopique dans 38% ou une inflammation dans 15% de cas).
- Atteinte hépatique chez 28% des patients (soit de la graisse ectopique, une inflammation ou une hépatomégalie dans respectivement 21%, 12% et 10% de cas)

- Atteinte pulmonaire chez 11% des patients.
- Des signes d'inflammation rénale dans 4% de cas.
- Une splénomégalie dans 4% de cas.
- Selon plusieurs auteurs, un rôle d'une inflammation persistante est probable.
- Une altération de fonctions des mitochondriales a été décrite et pouvait être à l'origine d'une dysfonction immunitaire.
- Les troubles psychiques engendrés par une infection à SARS-CoV-2 notamment l'état de stress post traumatique dans certains cas peuvent être en fait une cause d'un COVID long.

Une notion de causalité circulaire a été ainsi rapportée.

- Un mécanisme dysautonomique probablement en cause de syndrome de fatigue chronique rapporté ou l'encéphalomyélite chronique.
- Une réponse immunitaire non adaptée pouvant être à l'origine d'une inflammation voir une réponse auto-immune objectivée par la présence des anticorps anti-cytokines et des autoanticorps présents de façon significatives au cours de la phase de convalescence et ainsi que la phase aigue de l'infection pourrait être en faveur d'un mécanisme auto-immun mais ceci reste peu probable.
- Un déconditionnement cardiorespiratoire.
- Effets secondaires des différents médicaments.

F. Les manifestations cliniques persistantes après un COVID-19 guéri :

Un large éventail de symptômes polymorphes et polysystémiques a été rapporté chez certains patients qui se remettent d'un COVID-19, même en absence de comorbidités sous-jacentes.

Ces symptômes peuvent être isolés ou associés, fluctuants, dont les plus fréquemment rapportés sont une asthénie, une dyspnée et les troubles de l'olfaction et du goût.

1. La fatigue :

La fatigue a été rapportée jusqu'à 6 mois ou plus après une infection SARS-CoV-2.

Sa fréquence de survenue varie entre 17,5% et 72% pour les patients ayant été hospitalisés aux USI. [127]

Représentée par une recrudescence prolongée d'une asthénie ou des troubles cognitifs pouvant devenir invalidants.

Notons que dans certaines études le sexe masculin et les tares associées ont été corrélées à la persistance de fatigue après un COVID-19 dont l'étiopathogénie pourrait être en rapport avec des troubles hormonaux, un mécanisme immunitaire ou une dysfonction du système nerveux. [128]

Cette fatigue peut évoluer vers un syndrome de fatigue chronique ou encéphalomyélite myalgique lorsqu'elle persiste pour une durée de 6 mois ou plus avec présence d'au moins 4 parmi les critères suivants :

- Des céphalées d'apparition récentes.

- Des myalgies.
- Des polyarthralgies sans signes inflammatoires.
- Difficulté de concentration et troubles de mémoire à court terme.
- Une odynophagie.
- Présence d'adénopathies sensibles.
- Sommeil non réparateur.

2. Les manifestations psychologiques :

Sur un réseau fédéré aux Etas Unis des données de 62.354 patients ayant eu une infection à SARS-CoV-2 sur la période s'étendant du 20 Janvier au 01 Aout 2020, les auteurs ont estimé le rapport de risque (HR) et l'incidence de survenue de troubles psychiatriques de J14 à J90 après le début de l'infection.

Il a été donc prouvé que chez les patients sans ATCD psychiatriques, la survenue d'une infection à SARS-CoV-2 était liée à une incidence accrue de troubles psychiatriques dans les 14 à 90ème jours.[129]

Dans certaines études, un taux élevé qui persiste après la phase aigue de l'infection a été décrit particulièrement chez les patients avec une expérience d'isolement ou quarantaine, une infection à SARS-CoV-2 avec un tableau sévère voir une menace de pronostic vital ou ayant nécessité un séjour en USI.

Les revues concernant les séquelles psychologiques persistantes au décours d'un COVID-19 signalent principalement une asthénie chronique avec une fréquence qui varie de 17,5% jusqu'à 72%, des troubles anxieux ou dépressifs dans 26,8% de cas, des troubles de sommeil dans 26% de cas, des états de stress post-traumatique dans 12,2% de cas.[130]

3. Les manifestations pulmonaires :

Actuellement la plupart des études disponibles évaluent les manifestations respiratoires possibles après la phase aiguë d'une infection à SARS-CoV-2 et ceci à court terme : soit à la sortie d'une hospitalisation, soit 1 mois ou 3 mois plus tard.

Chez les patients qui ont été hospitalisés pour un COVID-19, une dyspnée avec une baisse de la tolérance à l'effort est le principal symptôme pulmonaire persistant rapporté avec une fréquence de 10 à 40% 2 à 4 mois au delà de l'hospitalisation.

Une dyspnée séquellaire a persisté chez des patients qui ont présenté une dyspnée parmi les symptômes de la phase aiguë et ceci dans 10% de cas jusqu'à 2 mois et 40% jusqu'à 4 mois en post-infection.[131]

Selon une étude française de Fria-Masson qui se base sur des paramètres fonctionnels 1 mois après une infection à SARS-CoV-2 notamment les anomalies de la capacité de diffusion de monoxyde de carbone (DLCO), la présence ou non d'un syndrome restrictif :

Plus de 25 patients sur un total de 50 patients étudiés ont présenté un syndrome restrictif et/ou une diminution de la DLCO.

Aucun lien de correspondance avec les lésions initiales n'a été établi.[132]

2 autres études de Mo et de Huang et Al ont montré une baisse de la DLCO de 47,2% à la sortie de l'hôpital et de 52,6% à un mois suite à une infection à SARS-CoV-2.

Cette baisse de la DLCO était plus marquée chez les patients ayant eu une forme grave de COVID-19.

Ils ont objectivé un syndrome restrictif dans 25% de cas à la sortie de l'hôpital contre 12,3%

1 mois après l'infection.[133]

Dans l'étude de Liu et Al, sur un total de 149 patients, un scanner thoracique était normal à 1 semaine chez 31,6%, à 2 semaines chez 50,3% et à 3 semaines chez 50,3%.[134]

Une étude de Zhao et Al concernant l'évolution scannographique et spirométrique à 3 mois après l'infection faite autour de 55 patients n'ayant pas nécessité une ventilation mécanique invasive montre que des anomalies radiologiques étaient toujours présentes dans 70,9%.

Les anomalies radiologiques décrites par ordre de fréquence : des réticulations 27%, image en verre dépoli 7,3%, crazy paving dans 5,4%.

Par ailleurs chez ¼ de ces patients étudiés, des anomalies de fonction respiratoires ont été objectivées par la spirométrie : une baisse de la DLCO, de la capacité vitale forcée, la VEMS dans respectivement 16,4%, 10,9% et 8,3% de cas.[135]

En contre partie, une étude de Van Gassel et Al qui s'intéresse aux patients ayant nécessité une ventilation mécanique invasive durant leur hospitalisation :

Sur un total de 94 patients étudiés seulement 48 patients étaient évaluables après 3 mois de la sortie de l'hospitalisation dont 95,8% des cas présentent encore des anomalies scannographiques (souvent des lésions en verre dépoli).

Des lésions évocatrices de fibrose ont été présentes chez 67% de patients.

Un syndrome restrictif a été objectivé chez 47% de cas et une baisse de la DLCO chez 75% de cas.[136]

On note bien qu'une altération de la DLCO à 3 mois post-COVID-19 a été signalée dans plusieurs études pourrait être due à une fibrose et/ou une anomalie vasculaire.[137]

Un syndrome d'hyperventilation au décours d'un COVID19 a été décrit par plusieurs auteurs ; dont une série d'étude de 8 patients sans ATCD pulmonaires, ayant eu une infection à SARS-CoV-2 avec une PEC ambulatoire.

Bien que ces patients n'ont pas présenté d'anomalies ni radiologique ni spirométrique au 3ème mois suivant l'infection, ils gardent une dyspnée d'effort objectivée par une épreuve d'effort cardiorespiratoire.

Dès l'initiation de l'épreuve, tous les patients présentent une augmentation de la fréquence respiratoire et du volume courant avec une hypocapnie associée (une asthénie, malaise ou syncope résiduels décrits après un COVID-19 pourraient être expliqués par cette hypocapnie). [138]

Pour les 2 études s'intéressant aux séquelles respiratoires à moyen terme chez les patients avec un tableau sévère de COVID-19 et ayant nécessité une hospitalisation en USI[139][140]) :

-La 1ère étude faite autour de 15 patients dont 9 avec une ventilation mécanique, montre qu'à 3 mois après l'hospitalisation les patients gardent encore des anomalies radiologiques.

1 patient sur 4 présente ainsi des anomalies de diffusion alvéolo-capillaire mais sans répercussion clinique majeure.

-La 2^{ème} étude faite autour de 51 patients qui étaient tous ventilés, montre que après 3 mois de l'hospitalisation les survivants gardent une dyspnée accompagnée d'anomalies spirométriques et radiologiques.

4. Les manifestations cardiovasculaires :

Une enquête internationale en ligne incluant 56 pays faite autour de personnes ayant eu une infection à SARS-CoV-2 quelle soit confirmée ou suspectée datant depuis plus de 28 jours :

Sur un total de 3762 patients étudiés (28% avait eu un COVID-19 confirmés / 8.4% ont été hospitalisés / 49,8% âgés de moins de 50 ans / 78,9% de sexe féminin) 96% de cas rapportent des symptômes persistants plus de 90 jours.

La symptomatologie cardiovasculaire était rapportée chez 86% de cas étudiés.

Par ordre de fréquence les manifestations cardiaques rapportées sont repartis comme suit : palpitations 67,4%, tachycardie 61,4%, les douleurs thoraciques 53,1%.

Une fréquence de survenue plus marquée au cours de 2 premiers mois par rapport au mois qui suivent.

Par ailleurs, les patients qui avaient rapporté des symptômes persistants au-delà de 6 mois (n=2454 soit 65,2%), 40,1% parmi eux se plaignent de palpitations, 33,7% ont présenté une tachycardie et 23,7% décrit des douleurs thoraciques.

Ceci reste dans les limites d'une étude avec un faible taux de cas confirmés COVID-19.[141]

Selon Lopez-Leon et Al dans une étude systématique et une meta-analyse de 15 articles la symptomatologie cardiovasculaire la plus retrouvée chez les patients de J14 à J110 après une infection à SARS-CoV-2 : une douleur thoracique, tachycardie 11% et palpitations 11%.[142]

Plusieurs enquêtes systématiques rapportent qu'environ 9% de patients avec un COVID long garde des palpitations à 6 mois en post-infection, chez ces patients une tachycardie sinusale anormale a été mise en évidence.

Les auteurs ont décrit un syndrome de tachycardie post-COVID-19 qui se manifeste comme un syndrome de tachycardie orthostatique ou un syndrome de tachycardie sinusale inappropriée.

Une cohorte observationnelle rétrospective comparative de 47.780 patients ayant eu une hospitalisation pour un COVID-19 (4745 hospitalisation en USI, moyenne d'âge à 64,5 et 55% de sexe masculin), ces patients ont été suivis pour une moyenne de 140 jours après leur hospitalisation :

L'incidence de survenue des événements cardiovasculaires majeurs notamment AVC, IDM, une arythmie ou insuffisance cardiaque est estimée à 126 événements sur 1000 personnes/année.[143]

Les informations répertoriées dans une base données administrative d'assurance aux Etats Unis ont conclu aux pathologies au décours d'une infection à SARS-CoV-2, leur progression de façon comparative à des témoins appariés (n=44489 en comparaison avec 44489 témoins)[144]:

- Le RR de survenue d'une embolie pulmonaire était à 5,2 les 30 premiers jours, 2,8 entre 31 et le 60ème jour et 2,3 entre 61 et 90ème jour.

- Le RR de présence d'une douleur thoracique était estimé à 2,6 les 30 premiers jours de l'infection 1,9 entre 31 et le 60^{ème} jour, 1,5 entre le 61 et 90^{ème} jour et 1,3 entre le 91 et 120^{ème} jours.
- Le RR d'une insuffisance cardiaque était estimé à 2,1 les 30 premiers jours de l'infection, 1,5 entre le 31 et le 60^{ème} jour.
- Le RR des symptômes vasculaires était estimé à 2,3 les 30 premiers jours puis 1,5 entre 31 et le 60^{ème} jour.

Par contre pour d'autres affections, un RR est significatif seulement au cours de 30 premiers jours suivant une infection à SARS-CoV-2 dont on cite : les troubles du rythme et de la conduction, une fibrillation ventriculaire, IDM, un arrêt cardiaque, une HTA compliquée ou essentielle ou une hypotension, cardiomyopathie ou myocardite, coronaropathie, thrombophlébite ou thromboembolie, autres maladies vasculaire non spécifiques.

Une méta-analyse de 15 études (incluant chacune un minimum de 100 patients qui ont été suivis entre J14 et J100 après le début de l'infection à SARS-CoV-2) une moyenne de 80% de cas présente des manifestations cliniques persistantes.

Pour les symptômes cardiovasculaires présentés par ces patients sont par ordre de fréquence : des palpitations 11%, tachycardie 11%, épisodes de flush 5%, myocardite 1% et arythmie 0.4%. [145]

5. Les manifestations ORL :

Une méta-analyse de 42 articles a montré que la moyenne de durée d'évolution des troubles olfactifs lors d'une infection à SARS-CoV-2 était estimée à 9,03 +/- 1,23 jours (ceci pour un total de 9 études et 2826 patients) et 12,64 +/- 2,51 jours pour les troubles gustatives (ceci pour 4 études et 293 patients). [146]

Les études (sélectionnées selon les meilleurs niveaux de démonstrations) en rapport avec les manifestations ORL persistantes au décours d'un COVID-19 ont montré que des troubles olfactifs peuvent persister avec une fréquence de : 59% après une quinzaine de jours, 30% à 51% après 1 mois, 15% à 2 mois, 14% après 3 mois et 5% après 6 mois.[147]

Une méta-analyse de 79 articles a objectivé que des dysfonctions de l'olfaction et du goût peuvent se manifester de façon durable après la phase aiguë de COVID-19 :

Pour les troubles olfactifs : 11% de cas jusqu'à 6 mois après une hospitalisation et 9% jusqu'à 8 mois pour les tableaux légers de COVID-19.

Pour les troubles gustatifs : 9% de cas jusqu'à 6 mois après une hospitalisation et 3,7% pour les tableaux légers. [148]

6. Les manifestations neurologiques :

Des manifestations neurologiques post-COVID-19 ont été décrites mais qui restent rares : les anomalies cerebrovasculaires (AVCI, vascularite cérébrale), une encéphalite, encéphalopathie, et des myoclonies.

La myélite transverse aiguë, syndrome de Guillain-barré et le syndrome d'Opsoclonus-myoclonus sont liés probablement à la réaction immunitaire de l'organisme.[149]

Dans une étude multicentrique de Meppiel[150] faite en France avec un suivi médian de 24 jours :

- 67 cas d'encéphalopathies ont été décrits dont 10 décès.
- 57 cas d'accidents ischémiques constitués (AIC) ont été enregistrés dont

37% ont bien évolué contre 16% avec une mauvaise évolution.

- 21 cas d'encéphalites ont été rapportés dont l'évolution a été marquée par la régression de signes cliniques et un seul décès a été enregistré.
- 15 cas de syndrome de Guillain-barré ont été décrits.

Dans une étude faite dans un service de neurologie en Italie, le taux de mortalité, la durée d'hospitalisation et le taux de survenue d'AVC chez les patients ayant eu une infection à SARS-CoV-2 (sachant qu'ils sont plus âgés et avec un qSOFA plus élevé) est plus marqué par rapport ceux n'ayant pas eu cette infection.[151]

Ceci reste dans les limites des études qui s'intéressent aux patients atteints au début de la pandémie où une mauvaise standardisation de la PEC (notamment la prescription de la corticothérapie ou une anticoagulation préventive) pouvait favoriser la survenue de certaines manifestations neurologiques.

En plus les spécialistes en neurologie affirment qu'on parle réellement de séquelles neurologiques que seulement après 2 à 3 ans d'un épisode infectieux par contre les données rapportées actuellement dans la littérature ne permettent pas un recul suffisant (un suivi de quelques jours de l'épisode aigu).

7. Les manifestations musculo-squelettiques :

Des myalgies et/ou des arthralgies ont été rapportées dans 19 à 44% de cas au décours d'un COVID-19.

Une étude transversale a rapporté une fréquence élevée de l'installation d'une faiblesse musculaire chez les patients qui se remettent d'un COVID-19 (atteinte du quadriceps dans 86% des cas et du biceps dans 73% des cas).[152]

8. Les manifestations dermatologiques :

Le premier rapport de la ligue internationale de société de dermatologie et l'académie américaine de dermatologie dans le registre international de signes cliniques dermatologiques au cours d'infection à SARS-CoV-2 décrit que : [153]

Les éruptions urticariennes peuvent persister jusqu'à 28 jours, les lésions papulosquameuses jusqu'à 70 jours, le pernio jusqu'à 133 jours.

Sur un total de 103 patients ayant présenté un pernio, 6,8% l'ont gardé au-delà de 2 mois.

Ceci est en faveur de l'hypothèse étiopathogénique en rapport avec l'inflammation chronique puisque le pernio est associé à une inflammation de petits vaisseaux.

9. Autres :[154]

D'autres symptômes persistants ont été aussi rapportés par les patients après la phase aigue d'une infection à SARS-CoV-2 :

Les symptômes gastro-intestinaux à type d'anorexie, nausées, vomissements, diarrhées persistent chez 12 à 21% de cas.

Une fièvre, frissons et sueurs ont été aussi décrits chez 12 à 24% de cas.

G. Les anomalies biologiques au cours d'un « COVID long » :

-Les études ont montré qu'une altération de la fonction rénale peut persister dans 5% de cas chez les patients ayant eu une infection à SARS-CoV-2.

Une diminution de débit de filtration glomérulaire a été enregistrée dans 35% de cas à 6 mois après un COVID-19.

Pour les patients qui étaient hospitalisés en USI cette altération de la fonction rénale persiste chez 20 à 31% de cas.

27 à 64% ont été dialysés 28 jours après une hospitalisation.[155]

-Dans une étude de Townsman et Al portant autour de 128 patients avec une moyenne de suivi médian de 72 jours à partir de début de l'infection à SARS-CoV-2 dont 52,3% garde une asthénie.

Cependant il n'y avait aucune association significative trouvée entre cette asthénie persistante et le syndrome inflammatoire biologique : leucocytes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, le rapport neutrophiles sur les lymphocytes, la CRP, lactate déshydrogénase et les molécules proinflammatoires l'IL6 ou CD25.[156]

H. Le diagnostic positif « d'un COVID long » :

Il existe encore un débat sur les critères diagnostiques d'un long COVID-19.

Ces critères ont été peu abordés dans la littérature, établis seulement par Raveendran et repartis en critères cliniques, essentiels et de durée. [157]

La durée a été répartie comme suit : 2 semaines pour une infection à SARS-CoV-2 légère, plus de 4 semaines pour une maladie modérée à sévère et plus de 6 semaines pour les tableaux critiques.

La répartition a été faite en 3 groupes pour les symptômes persistants : confirmé, probable et douteux.

- Les cas confirmés : un PCR, des tests de recherche d'antigènes de SARS-CoV-2 ou sérologies positifs.
- Les cas probables : un PCR, des tests de recherche d'antigènes de SARS-

CoV-2 ou sérologies absents ou négatifs avec présence de notion de contact avec un cas suspect ou confirmé dans les 15 jours suivant l'apparition des symptômes.

- Les cas douteux : présence de signes cliniques en faveur d'une infection aigue virale respiratoire suivi de l'installation de symptômes durables avec un PCR, des tests de recherche d'antigènes de SARS-CoV-2 ou sérologies absents ou négatifs sans présence de notion de contact avec un cas suspect ou confirmé dans les 15 jours suivant l'apparition des symptômes.

On note bien qu'il n'existe pas jusqu'à ce jour une définition standardisée et consensuelle qui est toutefois indispensable pour la nomenclature, la classification, le diagnostic et pour permettre une meilleur stratégie de gestion de cette entité clinique regroupant les symptômes persistants au décours d'un COVID-19.

III. CHIRURGIE ET ANESTHESIE POSTCOVID-19 :

A. Evaluation anesthésique préopératoire :

Après la pandémie liée au SARS-CoV-2, la reprise de l'activité de la chirurgie programmée s'est associée à plusieurs défis expliqués par une complexification de mesures organisationnelles qui s'imposent et une adaptation dynamique de différentes stratégies de prise en charge.

Les connaissances sur le COVID-19 se sont concentrées principalement sur la phase aiguë de la maladie mais avec l'augmentation de nombre des survivants de COVID-19, il est important de considérer les effets encourus en post infection.

Une standardisation des stratégies et des précautions dans le cadre de soins chirurgicaux chez un patient COVID-19 guéri s'avère indispensable devant des particularités cliniques qui peuvent être présentées par ces patients.

Pour cela, plusieurs sociétés d'anesthésie et de chirurgie ont essayé de suggérer des recommandations générales pour la reprise de l'activité de la chirurgie programmée suite à l'assouplissement des restrictions qui ont été prises face à cette pandémie. [158]

Mais aucunes d'entre elles n'a arrivé à proposer des lignes directrices bien détaillées en ce qui concerne l'évaluation préopératoire ainsi que la stratification du risque des sujets qui se présentent pour une chirurgie programmée au décours d'une infection à SARS-CoV-2.

On note qu'il existe actuellement un seul article basé sur l'expérience d'un centre hospitalier de l'Oregon aux Etas Unis décrivant un protocole d'évaluation préopératoire des patients auparavant testés positifs au COVID et qui sont programmés pour une chirurgie.[159]

Dans ce protocole proposé par Bui et Al, une résolution totale des signes

cliniques liés au COVID-19 avec un temps de récupération de 4 semaines pour ceux qui avaient présenté une forme asymptomatique de l'infection à SARS-CoV-2 et de 6 à 8 semaines pour les patients qui avaient présenté une forme symptomatique sont ainsi imposé avant la chirurgie.

Par ailleurs, un interrogatoire avec un examen clinique complet et une mesure de la spo2 sont systématiquement faits lors de la consultation préanesthésique pour tout les patients proposés pour une chirurgie programmée. Visant à préciser en particulier : l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2, la présence d'une symptomatologie persistante après la guérison clinique, l'existence de signes pouvant être en rapport avec de possibles complications ainsi qu'une appréciation de la capacité fonctionnelle.

Pour les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou qui ont été hospitalisés pour un COVID-19 une évaluation de la fragilité à travers l'échelle de fragilité de Edmouton est pratiqué en préopératoire.

Des examens complémentaires ont été aussi demandés en fonction de la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2, le grade de la chirurgie et le fait de procéder à une chirurgie sous anesthésie générale.

Ces examens visent à évaluer en particulier la fonction cardiaque et pulmonaire, l'état nutritionnel du malade, le bilan d'hémostase ainsi que les marqueurs biologiques de l'inflammation, où une valeur pathologique est en faveur d'une élévation du risque de survenue de complications postopératoires.

Le gaz du sang artériel n'a pas été demandé, étant donné qu'un bilan métabolique complet (BMC) avec mesure de la saturation en oxygène peuvent fournir des données analogues.

Cependant, un complément d'exploration par EFR n'a pas été demandé dans ce protocole.

Tableau 11: Protocole adopté par Bui et Al pour l'évaluation objective préopératoire des patients ayant eu une infection à SARS-CoV-2, stratifié en fonction du grade de l'acte chirurgicale programmé et du degré de l'infection [159]

Examen à demander	Chirurgie mineure et/ou sans anesthésie générale		Chirurgie majeure	
	Asymptomatique	Symptomatique	Asymptomatique	Symptomatique
Radio des poumons	Non faite : devant un examen pulmonaire et une Sao2 normaux	Non faite : devant un examen pulmonaire et Sao2 normaux	Oui	Oui
ECG	Oui	Oui	Oui	Oui
ETT	Non faite devant un examen cardiaque et des paramètres vitaux sans anomalies.	Non faite devant un examen cardiaque, NT-pro-BNP et des paramètres vitaux sans anomalies.	Non faite devant un examen cardiaque, NT-pro-BNP et des paramètres vitaux normaux.	Faite devant une anomalie à l'examen cardiovasculaire et/ou NT-pro-BNP et/ou paramètres vitaux anormaux.
CMP (Panneau métabolique complet)	Oui	Oui	Oui	Oui
NFS	Oui	Oui	Oui	Oui
TCA (temps de céphaline activé)	Non	Envisager selon la sévérité de la maladie.	Oui	Oui
D-dimères	Non	Oui	Oui	Oui
Fibrinogène	Non	Envisager selon la sévérité de la maladie.	Oui	Oui
NT-pro-BNP	Non	Oui	Oui	Oui
LDH, ferritinémie, albumine	Non	Envisager selon la sévérité de la maladie.	Non	Envisager selon la sévérité de la maladie.

A l'issue de ce protocole d'évaluation, toute anomalie retrouvée impose un complément d'examen et/ou d'explorations spécialisées avec une discussion pluridisciplinaire.

Le malade doit être ainsi informé et sensibilisé de l'importance de complément d'exploration à réaliser avant la chirurgie programmée.

B. Evaluation Clinique Et Paraclinique particuliere d'un Patient Gueri d'une Infection A Sars-Cov-2 Proposee par La HAS : [160]

Une évaluation préopératoire a pour but de faire apprécier les risques encourus par un malade pour un acte chirurgical précis.

Il est important de considérer les impacts non négligeables à long terme d'une infection à SARS-CoV-2 sur le risque chirurgical pour cela une évaluation adéquate en préopératoire chez les patients qui se remettent d'un COVID-19 est indispensable.

Cette évaluation préopératoire doit comporter une anamnèse et un examen clinique complet avec surtout une appréciation cardio-pulmonaire, musculosquelettique, neurologique et de fonction hépatique et rénale.

1. Une évaluation pulmonaire :

On commence par évaluer la dyspnée:

-Rechercher à l'interrogatoire un retentissement de la dyspnée par une restriction de l'activité évaluée par l'échelle mMRC ou une aggravation d'une dyspnée de base après une infection à SARS-CoV-2 en utilisant l'EVA entre 0 et 10.

Echelle de dyspnéemMRC (Modified Medical Research Council):

- *Stade 0* : dyspnée pour des efforts physiques intenses.
- *Stade 1* : dyspnée lors d'une marche en pente ou marche rapide.
- *Stade 2* : dyspnée lors de la marche dans un terrain plat. Patient plus lent en comparaison avec quelqu'un de même âge ou s'oblige à s'arrêter à chaque fois pour respirer.
- *Stade 3* : dyspnée au moindre effort.

-Evaluation de la cinétique de l'évolution de la dyspnée le long d'une infection à SARS-CoV-2, une dyspnée qui persiste doit s'améliorer progressivement selon la HAS sinon une complication thromboembolique ou une surcharge cardiaque restent à éliminer avant d'évoquer cette dyspnée comme symptôme persistant au décours d'un COVID-19.

A l'examen :

- Mesure de la saturation pulsée en oxygène au repos.

La HAS recommande que devant une valeur de SpO₂ à l'air ambiant inférieure à 96% (chez un patient sans ATCD pulmonaires notables) toute dyspnée chez un patient avec un COVID-19 guéris doit être explorée.

- Recherche une désaturation occasionnée à l'effort, pour cela le test de lever de la chaise de 1 minute peut être pratiqué (la limite inférieure acceptable pour l'interprétation est de 11 passages assis/debout).

A l'issue de ce test, une valeur de SpO₂ inférieure à 95% chez un patient sans ATCD pulmonaires notables exige un complément d'exploration.

- Recherche des signes cliniques qui orientent vers un diagnostic différentiel : notamment une insuffisance cardiaque ou une anémie.

Les examens complémentaires en 1ère intention :

-Selon la HAS un scanner thoracique est à envisager, particulièrement en absence d'étiologie connue de la dyspnée et/ou devant un scanner thoracique fait initialement lors de la phase aiguë de l'infection qui est pathologique et/ou après le 3ème mois de l'infection pour les patients qui étaient hospitalisés.

Une échocardiographie transthoracique peut être aussi envisagée.

Le syndrome d'hyperventilation reste un diagnostic d'élimination, le score de Nimjegen sera utilisé en absence d'étiologie connue.

Ce score est applicable chez les patients sans ATCD pathologiques respiratoires connus avec une spécificité de 95% et une sensibilité de 91%.

Un score supérieur ou égal à 23/64 est en faveur d'un syndrome d'hyperventilation.

Par ailleurs, chez les patients qui se remettent d'un COVID-19, une toux persistante est l'un des symptômes fréquemment rapportés par ces patients plus spécifiquement chez les patients ayant développé une pneumonie à COVID-19.

Il convient de faire évaluer les caractéristiques de cette toux et le retentissement de la toux sur la qualité de vie.

-Pour une toux qui persiste entre 4 à 12 semaines après une infection aigüe à SARS-CoV-2 guérie : la HAS indique qu'il faut éliminer une décompensation d'une comorbidité

sous-jacente en premier, notamment un asthme, BPCO, une insuffisance cardiaque, un reflux gastrooesophagien ou bien une cause iatrogène peut être aussi évoquée.

Sinon cette toux est expliquée par une hypersensibilité réflexe réactionnelle à l'agression virale, il s'agit d'une toux post-virale.

-Pour une toux qui persiste au-delà de 12 semaines, outre que les étiologies d'une toux chronique déjà cités, une hyperactivité bronchique doit être recherchée :

Devant un examen spirométrique et un test de réversibilité normaux, le test de

provocation à la métacholine est indiqué pour objectiver cette hyperréactivité bronchique.

Une hyperréactivité bronchique objectivée et évoluant depuis plus de 12 semaines doit faire discuter un diagnostic d'asthme et l'introduction d'un traitement de fond soit la corticothérapie inhalée seule ou en association avec des bronchodilateurs de longue durée d'action avec une réévaluation de la réponse au traitement après un mois.

On note aussi qu'il existe des facteurs environnementaux ou psychologiques pouvant favoriser la survenue d'une toux persistante d'où l'indication de réagir sur ces facteurs.

Indication de complément d'exploration spécialisée en pneumologie selon la HAS :

-Les patients sans ATCD pathologiques pulmonaires notables avec une SpO2 à l'air ambiant inférieure à 96%, à distance de la phase aigue d'une infection à SARS-CoV-2.

- Devant une désaturation à l'effort sans cause connue (SpO2 inférieure ou égale à 95% lors d'un test de lever de la chaise)
- En cas d'aggravation de la dyspnée par rapport à la dyspnée installée à la phase aigue.
- Notion d'hospitalisation pour un COVID-19 quelque soit en USI ou pas.

Dans ce cas tout patient doit être adressé en pneumologie pour une exploration fonctionnelle respiratoire : EFR-TCO et test de marche de 6 minutes.

- En cas d'un bilan initial réalisé revenu sans anomalies.

La HAS déclare qu'en absence de lésions ou séquelles parenchymateuses évocatrices les étiologies d'une dyspnée chronique restent à évoquer notamment ; une hyper-réactivité bronchique, BPCO, une pneumopathie interstitielle, un syndrome d'hyperventilation, une embolie pulmonaire, une insuffisance cardiaque ou une obésité.

Ces pathologies peuvent préexister à une infection à SARS-CoV2 et sont diagnostiquées à l'occasion d'une aggravation provoquée par l'épisode infectieux ou un retentissement possible du confinement.

2. Une évaluation cardiaque :

Les douleurs thoraciques persistantes après une infection à SARS-CoV-2 sont parmi les symptômes persistants les plus fréquents.

La douleur thoracique décrite par le patient peut avoir de diverses étiologies.

D'où l'importance de l'interrogatoire et l'examen clinique pour une orientation diagnostic.

Selon la HAS il faut évoquer et éliminer d'autres étiologies :

- **Douleur d'origine cardiaque :**

-Une péricardite : à évoquer devant une douleur rétrosternale ou précordiale, exacerbée par l'inspiration profonde et calmée par la position assise penché en avant.

Avec à l'ECG : sous décalage PQ et un susdécalage du segment ST concave vers le haut ou bien des anomalies de l'onde T.

A la biologie : on retrouve un syndrome inflammatoire biologique qui est inconstant avec un dosage de troponine négatif.

On complétera par une ETT objectivant un épanchement péricardique +/- un trouble du cinétique en cas d'une myocardite surajoutée.

Une PEC cardiologique en urgence s'impose devant des signes de gravité notamment une hypotension ou des œdèmes des membres inférieurs.

-Une myocardite : habituellement subaigue ou chronique ou récidivante et à évoquer devant toute douleur rétrosternale ou précordiale de durée prolongée et récidivante de type variable.

Avec à l'ECG, trouble de la repolarisation, des ESV ou peut être normal.

A la biologie : on peut retrouver un syndrome inflammatoire biologique avec élévation de la troponine en faveur d'une nécrose inflammatoire du myocarde.

On complétera par : une ETT qui objective des anomalies de la cinétique voir une diminution de la FEVG pour les formes graves +/- un épanchement péricardique en cas de péricardite surajoutée rarement ETT peut être sans anomalies.

Un Holter-ECG à la recherche d'une hyperexcitabilité des ventricules.

Une IRM cardiaque pour la confirmation du diagnostic de myocardite quelque soit séquellaire ou active.

Par ailleurs, une PEC cardiologique en urgence s'impose devant une myocardite aigue, évoluant depuis 3 jours.

Des palpitations à l'effort, une syncope ou une insuffisance cardiaque, des modifications électriques : ESV ou des troubles de conduction imposent aussi une PEC cardiologique en urgence.

-Une embolie pulmonaire :

Sachant que le COVID-19 s'associe à un risque accru de maladie thromboembolique, une embolie pulmonaire doit être alors évoquée chez un patient ayant eu une infection à SARS-CoV-2, on complétera alors par le dosage des D-dimères et un angioscanner thoracique.

-Un syndrome coronarien aigu :

Sachant que toute inflammation peut altérer une coronaropathie, un syndrome coronarien doit être alors évoqué chez un patient ayant eu un COVID-19.

- **Douleur pariétale :**

-Une inflammation chondrocostale : ou dit syndrome de Tietz, il s'agit d'une synovite aseptique du cartilage à la jonction sterno-costale.

A évoquer devant une palpation douloureuse des articulations chondrocostale générant une douleur vive et localisée.

-Contractures de muscles inspiratoires accessoires : ces muscles interviennent lors d'une hyperventilation ou une tachypnée, et à évoquer devant une douleur lors de l'inspiration forcée, effort de toux ou d'éternuement avec à l'examen une palpation douloureuse.

-Contracture de diaphragme : à évoquer devant une respiration abdominale forcée en décubitus dorsale, qui déclenche des douleurs profonde.

- **Douleur d'origine pleuropulmonaire.**
- **Douleur d'origine digestive :**

gatrice ou une oesophagite, les troubles fonctionnels intestinaux et une colite.

3. Evaluation neurologique :

A l'interrogatoire on doit préciser le mode d'installation et d'évolution des symptômes rapportés par le patient.

Un examen neurologique standard s'impose avec un examen de la motricité (notamment la force musculaire, la coordination et examen des reflexesostéotendineux) et un examen de la sensibilité superficielle et profonde et un examen des nerfs crâniens.

-Les céphalées : dont les caractéristiques doivent être précisés à l'interrogatoire.

La HAS indique qu'il faut éliminer en premier lieu une céphalée secondaire à une anomalie ORL, neurologique, une imagerie s'impose dans ces cas ou les céphalées liées au syndrome de l'apnée du sommeil.

Et les céphalées primaires notamment les céphalées de tension ou d'origine psychologique ou liées à la migraine.

-Les troubles cognitifs : selon la HAS une première estimation de troubles rapportés par les patients souvent à type de trouble de mémoire et de l'attention en utilisant l'échelle de MoCA (Montreal Cognitive Assesement).

Il est recommandé que le retentissement avec des signes gravité constatés, le patient sera adressé à une consultation neurologique pour complément d'exploration, un IRM cérébrale, un électroencéphalogramme voir un pet-scanner cérébral peuvent être envisagés.

-Les myalgies et la fatigue musculaire : dont les caractéristiques, l'évolution et l'existence des signes associés, les traitements utilisés et leurs effets, le retentissement sur les activités de la vie quotidienne, doivent être précisés à l'interrogatoire.

Selon la HAS, il faut éliminer tout d'abord une cause iatrogène notamment une prise de statine.

Un dosage des enzymes musculaire peut être envisagé.

Sinon une rééducation pourra être envisagée ultérieurement.

-Les manifestations neurovégétatives : étant donné que les palpitations, une tachycardie, une dyspnée ou impression de dyspnée, les troubles digestifs, lipothymie et l'hypotension ont été décrits par les patients comme symptômes persistants au décours d'une infection à SARS-CoV-2, un examen du système nerveux autonome s'impose alors pour éliminer : une hypotension orthostatique à pouls invariant ou une gastroparésie...

Devant les troubles dysautonomiques une enquête étiologique doit être faite de façon systématique surtout devant une installation subaigüe pouvant être en rapport avec une étiologie infectieuse, auto-immune, paranéoplasique, toxique, neuropathie amyloïde.

Toutefois d'autres étiologies chroniques peuvent être en causes notamment le diabète ou la maladie de parkinson.

Parallèlement il faut éliminer les causes iatrogéniques par exemple la prise de bêtabloquants et les anticholinergiques...

Une PEC à distance de l'acte chirurgical peut être envisagée par la psychothérapie cognitivo-comportementale.

4. Les troubles somatiques fonctionnels :

Dit aussi troubles somatoformes qui désignent des symptômes cliniques sans lésions organiques objectivées.

Il s'agit souvent de divers symptômes, prolongés, voir invalidants.

L'étiologie de ces symptômes reste encore non connue, habituellement liés à des facteurs psychologiques et/ou sociaux prédisposant mais il faut noter que d'autres mécanismes peuvent être aussi en cause.

Ces symptômes peuvent être déclenchés par un épisode infectieux aigu ou dans certains cas par une anomalie organique.

- La HAS recommande devant ces troubles somatoformes de faire un interrogatoire minutieux en essayant de mesurer le retentissement de ces troubles sur la qualité de vie et un examen clinique complet.
- Des examens complémentaires seront demandés en fonction de la symptomatologie afin d'éliminer d'autres étiologies pouvant être en cause.
- Il est indiqué de faire nommer ces troubles en expliquant au patient avec une empathie.
- En cas de présence de troubles dépressifs ou anxieux, une consultation de psychiatrie sera envisagée.

5. La fatigue :

Parmi les symptômes le plus fréquents lors d'un long COVID.

Cette fatigue soit elle persiste après la guérison clinique, soit réapparaît suite à une bonne évolution.

Pour explorer cette fatigue on procède comme suit :

-Interrogatoire pour mieux préciser les caractéristiques de la fatigue rapportée par le malade :

Constante, survient pour des efforts minimes de la vie quotidienne, présence d'un retentissement sur la vie socioprofessionnel ou bien survient à l'effort dans ce cas on doit évoquer une dyspnée d'effort.

Les facteurs d'aggravation notamment un effort physique ou le stress, troubles hormonaux ou troubles de sommeil, facteurs alimentaires...

Par ailleurs on doit rechercher systématiquement des signes en faveur d'une dépression ou des troubles anxieux qui peuvent être méconnus, on peut utiliser alors le score de HAD.

-A l'examen : il est recommandé de rechercher une dyspnée, on complète par la mesure de la saturation en oxygène, la tension artérielle avec recherche d'une hypotension orthostatique, recherche des signes en faveur d'une embolie pulmonaire ou insuffisance cardiaque.

- Les examens complémentaires :

Pour éliminer une pathologie méconnue qui peut être en cause, on complète par le bilan suivant : NFS- CRP - Ionogramme- créatinine sanguine – bilan hépatique – ferretinémie – calcémie – phosphorémie et bilan thyroïdien.

On peut compléter par une polysomnographie à la recherche d'un syndrome d'apnée de sommeil.

Un ECG à la recherche de signes en faveur d'une embolie pulmonaire.

La recherche des anticorps antinucléaires peut être envisagée devant un bilan négatif avec une asthénie qui se prolonge pour une durée de plus de 6 mois à la recherche d'une maladie auto-immune.

En postopératoire une rééducation peut être envisagée et le malade peut être adressé en psychiatrie devant un retentissement psychologique et l'altération de la qualité de vie.

6. Les manifestations ORL :

Devant des troubles olfactifs et/ou gustatifs persistants au décours d'un COVID-19, la HAS recommande de faire éliminer une étiologie sous jacente pouvant être responsable d'une anosmie durable notamment une tumeur intranasale, une polypose nasosinusienne ou une tumeur intracrânienne.

Indication du complément d'exploration spécialisée en ORL selon la HAS :

-Devant la présence de signes cliniques évocateurs d'une autre étiologie, notamment une obstruction nasale unilatérale, une épistaxis, des céphalées atypiques.

-La persistance de manifestations ORL au-delà de 2 mois.

7. Les examens biologiques à demander:

Un bilan hépatique et de la fonction rénale sont à demander en préopératoire pour évaluer la persistance de troubles biologiques.

Il est important de considérer une altération persistante de la fonction rénale et une perturbation du bilan hépatique, d'où une indication de demander un bilan biologique rénale et hépatique en préopératoire pour détecter des anomalies persistantes et orienter une possible prise en charge.

C. Depistage préopératoire et infectiosité chez un patient covid-19 guéri :

La question qui se pose est : quand est-ce que un sujet avec un COVID-19 n'est plus infectieux ?

Chez les patients atteints de COVID-19 avec un tableau léger à modéré, il est vrai que l'ARN de SARS-CoV-2 peut rester détectable par la RT-PCR durant une période prolongée après le début de la symptomatologie mais au-delà de 10 jours (à compter de l'installation des symptômes) le virus avec un pouvoir de réplication n'est plus détectable habituellement. [161]

En se basant sur le délai par rapport au début des premiers signes cliniques et les symptômes actuellement présentés par le malade, le Centre for Disease Control and Prevention (CDC) autorise d'arrêter l'isolement et les mesures de précautions renforcées vis-à-vis d'un sujet atteint de COVID-19 : [161]

- ❖ *Pour les patients non immunodéprimés, atteints d'un COVID-19 confirmé avec un tableau clinique léger à modéré :*
 - Un minimum de 10 jours depuis l'installation des premiers symptômes.
 - Un délai de 24 heures d'apyrexie au moins (En dehors des antipyrétiques).
 - Symptomatologie en amélioration.

- ❖ *Pour les patients non immunodéprimés ayant eu un tableau asymptomatique de COVID-19 :* l'isolement et les mesures de prévention peuvent être suspendus pour un délai d'au moins 10 jours depuis le premier PCR positif apportant le diagnostic.

- ❖ *Pour les patients immunodéprimés* : le virus capable de se répliquer peut rester détectable jusqu'à une durée de 15 jours depuis les premiers symptômes.
- ❖ *Pour les patients avec un tableau sévère de COVID-19* : le virus avec une capacité de se répliquer n'est plus détectable après 20 jours.
- ❖ *Pour un patient immunodéprimés et/ou atteint de COVID-19 sévère il est donc indiqué de suspendre l'isolement devant :*
 - Un intervalle de 10 à 20 jours depuis les premiers signes cliniques.
 - Un délai d'apyrexie d'au moins de 24h en dehors des antipyrétiques.
 - Symptomatologie en amélioration.

Pour les patients avec un tableau sévère ou les immunodéprimés, le CDC conseille de consulter un spécialiste avant le lever des mesures de précautions.

Les patients diabétiques, les insuffisants rénaux chroniques, et les sujets âgés peuvent présenter une certaine immunodépression mais l'impact sur la durée de infectiosité reste inconnu.

Finalement pour déterminer le fait qu'un patient est encore contagieux ou non, c'est la guérison clinique qui prédomine comme critère de jugement.

Une répétition des RT-PCR peut être justifiée si on suspecte une infection en cours.

L'avantage rapporté par une répétition de la RT-PCR avec une bonne évolution clinique est non connu, car un sujet atteint de COVID-19 peut rester positif pendant plusieurs semaines ou des mois.

Par ailleurs, selon L'OMS les patients qui ayant une infection à SARS-CoV-2 asymptomatique, un dépistage sérologique d'une infection antérieure en préopératoire n'est pas indiqué, devant un manque de fiabilité expliquée par un potentiel de réactions croisées avec d'autres coronavirus et surtout une réponse immunitaire très variable d'un individu à un autre, certains patients peuvent ne pas développer des anticorps.[162]

Place et indication d'une répétition des RT-PCR selon le CDC : [161]

Dans un délai de 90 jours suivant l'apparition des premiers symptômes il n'existe pas d'indication à refaire un RT-PCR.

- Pour les sujets asymptomatiques la répétition d'un RT-PCR est fortement déconseillée.
- Dans un délai de 90 jours du début de l'infection, devant des symptômes récidivants un nouveau PCR avec une consultation spécialisée peuvent être recommandés.
- En préopératoire et dans un délai au-delà des 90 jours, un RT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé est obligatoire dans ce cas (date de prélèvement inférieure ou égale à 3 jours avant l'acte chirurgicale).

D. Protocole generale propose par la SFAR : [163]

1. Modalité de consultation pré-anesthésique :

IL s'agit d'une consultation présenteielle avec considération des précautions standards.

Dans les pays développés une téléconsultation est de plus en plus conseillée permettant de limiter le risque de transmission. Il s'agit d'une consultation délocalisée particulièrement indiquée pour les chirurgies mineures et chez les patients avec un score ASA entre 2 et 3.

Il est indiqué de procéder systématiquement d'un dépistage lors de la consultation préanesthésiquequelque soit présenteielle ou téléconsultation :

- Ceci à travers un questionnaire standardisé à la recherche de la présence de symptômes majeurs notamment une fièvre, une dyspnée, anosmie, agueusie ou mineurs notamment des céphalées, diarrhées, vomissements, des myalgies et une asthénie ...
- Recherche de notion de contact avec un cas suspect ou confirmé.
- ATCD d'une infection à SARS-CoV-2 documenté ou non, asymptomatique ou symptomatique avec la date de début et de disparition de symptômes, l'existence de symptômes persistants.

Cependant une prise systématique de la température est toujours exigée.

2. Information du patient :

Une information du patient et/ou de ses représentants légaux (en présence de troubles de la mémoire par exemple ou un enfant) d'une façon détaillée, simple et objective de procédure préopératoire et les différentes particularités en regard des circonstances pandémiques de COVID-19.

Une explication de l'intérêt de l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'une chirurgie programmée et d'un éventuel nécessité de report de l'acte chirurgical.

Le contact de malade doit être gardé pour rediscuter les alternatives possibles d'une chirurgie différée.

Un consentement éclairé et tracé dans le dossier médical est obligatoire.

3. Mesures de protection de personnels de santé et des patients :

➤ Mesures générales :

Les professionnels de santé présentent une prévalence de séropositivité pour le SARS-CoV-2 plus élevée en comparaison avec la population générale ce qui signifie un sur-risque de contamination au niveau des lieux de travail.

La SFAR recommande que *quelque soit le statut COVID de patients à examiner*, les mesures de protection strictes restent toujours nécessaires pour les personnels de santé et ainsi que les patients.

Les mesures de protection de professionnels de santé, sont instaurées d'une façon directe par l'intermédiaire des différents équipements de protection individuelle portés par ces professionnels et d'une façon indirecte par l'intermédiaire des équipements propres aux malades.

Ces mesures générales doivent être respectées tout au long du parcours du

malade : lors de consultation pré-anesthésique, au niveau du bloc opératoire, des salles de surveillance post-interventionnelles et lors des soins continus en postopératoire.

Et reposent principalement sur :

- Une désinfection des mains par une solution hydroalcoolique.
- Le port obligatoire d'un masque à usage médical (de préférence type II ou IIR).
- Lavage à l'eau et au savon pour les mains souillées.
- Les mesures de distanciation physique.
- Une désinfection des surfaces avec une aération de façon régulière.

Par ailleurs, à défaut d'existence jusqu'à ce jour, des évidences sur le risque potentiel de contamination avec un statut vaccinal complet, il est encore indiqué de maintenir les mesures de protection même pour les personnes vaccinées.

On note alors que ces mesures ne peuvent pas encore être modifiées selon le statut vaccinal et aucun allègement n'est encore autorisé.

➤ **En consultation pré-anesthésique :**

Il est indiqué que les patients qui se présentent en consultation de pré-anesthésie réalisent une friction des mains avec une solution hydroalcoolique et portent un masque à usage médical (de préférence type II ou IIR) depuis leur accès à l'hôpital.

Durant une consultation pré-anesthésique les personnels de santé doivent respecter les mesures de protection standards, en réalisant une désinfection par une solution hydroalcoolique sur des mains non souillées avant et après chaque contact avec chaque malade ou son environnement.

Ceci tout en gardant le port d'un masque à usage médical (vaut mieux type II ou IIR), puisque en ce qui concerne les actes non aérolisants aucune différence de pouvoir de protection n'a été notée en comparaison entre les masques à usage médical et les masques FFP2.

Ceci a été rapporté par une méta-analyse incluant 4 études qui confirme qu'il n'existe pas de distinction entre les 2 types de masques faciaux quand à l'installation d'infections respiratoires.

Pour les examens cliniques à risque d'émission des gouttelettes infectantes notamment un examen de la cavité buccale ou un examen ORL, le port d'une protection oculaire soit par un écran facial soit par des lunettes occlusives de protection est nécessaire.

Une organisation de consultation pré-anesthésique s'intègre également dans le cadre de mesures de protection permettant de limiter la transmission virale :

- Faire restreindre le nombre de malades présents en salle d'attente en gardant une distanciation physique d'au moins 2 mètres.
- Vérifier que tous les malades portent un masque à usage unique et présentent une hygiène des mains appropriée.
- Mettre à disposition des solutions hydroalcooliques
- Les patients qui présentent des signes cliniques pouvant être associés à une infection à SARS-CoV-2 doivent informer les personnels.
- Assurer une désinfection des surfaces et une aération suffisante.

➤ **Au bloc opératoire :**

Les dernières recommandations indiquent que *quelque soit le statut COVID* de patients à opérer :

Tout acte avec une manipulation des voies aériennes notamment une intubation, mise en place ou retrait d'un dispositif supraglottique, une aspiration endotrachéale, une ventilation au masque impose pour les personnels de santé participant à l'acte, qu'ils portent des gants à usage unique et une surblouse imperméable ainsi qu'une protection oculaire et une protection des cheveux et un masque FFP2 (Filteringfacepiece particules type 2) avec contrôle de son étanchéité.

Ces masques sont capables de filtrer 94% des aérosols au moins.

A défaut seulement les masques FFP3 avec un dispositif de filtration sur la valve expiratoire peuvent être indiqués.

Cependant il est indiqué de limiter au maximum le nombre du personnel présent en salle opératoire.

➤ **En salle de surveillance post-interventionnelle :**

Il est toujours indiqué de garder le port de masque à usage médical aussi bien par les patients que par les personnels présents.

Une extubation est un geste avec un pouvoir aérolisant impose donc les mêmes mesures déjà décrites pour un geste aérolisant au bloc opératoire.

➤ **Lors de soins intensifs :**

Tout le personnel soignant doit respecter les mesures de protection vis-à-vis des gestes à pouvoir aérolisant :

- Une trachéotomie.
- Une aspiration trachéale avec système clos.
- La réalisation d'un aérosol.
- La kinésithérapie respiratoire.
- Une oxygénothérapie à haut débit ou bien une ventilation non invasive.
- Une fibroscopie bronchique.

Le port des gants propres et d'une surblouse imperméables s'impose aussi bien devant tout risque de contact avec les muqueuses, du sang ou des liquides biologiques.

4. Particularités de la prise en charge anesthésique en peropératoire : **[163]**

Jusqu'à ce jour il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la prise en charge anesthésique d'un patient avec un COVID-19 guéri.

Théoriquement il est indiqué de considérer tous les patients comme étant atteints de COVID-19 pour éviter tout risque de contamination possible même minime.

Mais sur le plan pratique ceci reste difficile à appliquer devant des difficultés d'approvisionnement des équipements de protection.

La SFAR indique que pour ceux qui gardent des symptômes prolongés après une infection à SARS-CoV-2 doivent être opérés dans un circuit dédié aux personnes COVID positifs pour écarter toute possibilité de contamination même minime.

Pour cela, le flux du bloc opératoire doit être mis en dépression.

L'instrumentation des voies aériennes qui est un acte infectant spécialement au cours de la phase de l'induction de l'anesthésie et la phase de réveil exige alors des précautions particulières.

La phase de la pré-oxygénation à 100% d'oxygène doit être accomplie d'une façon étanche durant 5 minutes par l'intermédiaire d'un masque adapté, sans pression positive et à un débit égale à la ventilation minute du malade.

Sans ventilation préalable manuelle au masque, l'induction sera faite en séquence rapide.

Pour réduire au maximum le nombre d'essai d'intubation la célocurine et une vidéolaryngoscope sont utilisés.

Pour éviter une aérolisation virale lors du passage du tube endotrachéal dans la filière respiratoire, un filtre sera monté préalablement sur le raccord annelé du tube.

La ventilation mécanique sera alors initiée quand le cuff du tube endotrachéal et gonflé et le circuit est totalement fermé.

Il est indiqué que le blocage neuromusculaire soit réalisé au moment de l'intubation pour s'éloigner de risques de contamination lors d'un effort de toux.

En peropératoire, les aspirations trachéales au besoin seront faites dans un système clos.

Le réveil et l'extubation du malade sont aussi à haut risque potentiel de contamination devant une possible obstruction des voies aérienne hautes nécessitant une pression positive, une aspiration pharyngée, toux, parfois vomissement ou un laryngospasme.

Devant la curarisation résiduelle, l'antagonisation du roncuronim par le suggamadex est préférable par rapport aux robinul-néostigmine qui va agir tardivement avec des effets secondaires notamment une bronchoconstriction, des vomissements et des nausées en postopératoire.

Avant l'extubation, un plastique de protection sera placé pour limiter la projection de gouttelettes et aérosols produites dans un effort de toux ou par une obligation de mettre un PEEP au masque.

Dès que le malade est extubé il doit porter un masque à usage médical ainsi toute oxygénothérapie peut être fourni sous le masque.

Au terme de cette évaluation préopératoire des questions démeurent :

- Ces patients sont ils opérables avec de telles manifestations cliniques persistantes au décours d'un COVID-19 ?
- Quels sont les impacts potentiels d'une infection à SARS-CoV-2 sur les résultats postopératoires ?
- Quand est-ce qu'on peut les opérer ? Quel est le délai optimal pour une chirurgie avec le moindre risque ?

E. La morbidité postopératoire chez les patients covid19 guéris :

Une étude de cohorte multicentrique prospective « COVID-Surg-Cancer » [164] faisant comparer en post chirurgie programmée d'une néoplasie, un total de 122 patients guéris d'une infection à SARS-CoV-2 avec un groupe apparié fait de 448 patients n'ayant pas eu cette infection :

Pour les patients aux ATCD de COVID-19, 22% ont été opérés dans les 2 semaines suivant le diagnostic, 49% entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine et 28% après 4 semaines de diagnostic.

Les résultats ont montré que ceux qui ont été déjà infectés présentent plus de risque à développer une complication pulmonaire en postopératoire (11%) par rapport à ceux qui n'avaient pas eu un COVID-19 (4%) avec un Odds Ratio ajusté estimé à 3,84.

Cependant ces complications étaient plus fréquentes chez les patients ayant subi une chirurgie majeure que ceux avec une chirurgie mineure mais avec une différence qui reste non significative sur le plan statistique.

Pour les patients qui ont été opérés dans un délai de 4 semaines entre le début de l'infection et l'opération, aucune complication postopératoire n'a été signalée et aucun décès n'a été enregistré.

Pour cela le RACS indique qu'une chirurgie programmée chez un patient avec un néoplasie doit être reportée au moins 4 semaines après une infection à SARS-CoV-2.

Une autre étude de cohorte prospective internationale multicentrique, incluant des malades ayant subi tous types de chirurgies classés comme suit : chirurgie

oncologique, maladie bénigne, traumatisme ou obstétrique.

Il s'agissait de chirurgie soit programmée ou urgente de grade mineure ou majeure. [165]

Le principal élément d'évaluation était la mortalité à J30 postopératoire et l'élément d'évaluation secondaire était la survenue de complications pulmonaires à J30 postopératoire notamment un SDRA, une pneumonie ou la mise de patient en postopératoire sous une ventilation imprévue.

Un total de 140,231 patients, dans 1674 hôpitaux sur 116 pays ont été étudiés.

3127 patients soit 2,2% ont été diagnostiqués en préopératoire et on note que la plupart des patients étaient asymptomatique au moment de la chirurgie.

Dont 36% de cas ont été opérés dans un délai de 0 à 2 semaines après le diagnostic d'une infection à SARS-CoV-2, 14,7% de cas dans un délai de 3 à 4 semaines, 10,4% dans un délai de 5 à 6 semaines et 38,4% de cas dans un délai supérieur ou égale à 7 semaines.

Les patients atteints de COVID-19 en postopératoire présentent plus un statut physique ASA entre 3 et 5 (32% de cas) en comparaison avec ceux qui non pas été atteints de COVID-19 (24,9%) avec plus de chirurgie majeur (64% contre 59,6) par contre la tranche d'âge supérieure ou égale à 70 ans était plus faible pour les patients ayant eu une infection à SARS-CoV-2 (16,1% contre 19,2%).

Le taux global de décès à 30 jours postopératoire était estimé à 1,5%.

Selon le délai entre la chirurgie et le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 ce taux de mortalité à 30 jours postopératoire était estimé comme suit :

- 9,1% : entre 0 et 2 semaines.

- 6,9% : entre 3 et 4 semaines.
- 5,5% : entre 5 et 6 semaines.
- 2% : pour le délai de 7 semaines ou plus.

Ceci contre un taux de 1,4% pour les malades n'ayant pas présenté une infection à SARS-CoV-2 en préopératoire qui est faveur d'un risque accru de mortalité à 30 jours postopératoire chez les patients infectés en préopératoire.

Ce risque chez les patients n'ayant pas eu une infection à SARS-CoV-2 était presque similaire à celui chez les patients avec un délai entre l'intervention chirurgicale et l'infection supérieur ou égal à 7 semaines.

Les mêmes constatations ont été déduits pour l'analyse de sensibilité regroupant uniquement les patients ayant bénéficié d'une chirurgie élective.

L'étude limitée aux patients ayant eu une infection à SARS-CoV-2 en préopératoire et qui présentent des symptômes persistants sont plus susceptibles à avoir un taux de mortalité à 30 jours plus élevé que ceux qui ne présentent plus de symptômes persistants de COVID-19.

Pour le délai de 7 semaines ou plus entre l'opération et l'infection, les patients avec des symptômes persistants présentent un taux de mortalité à 30 jours plus élevé en comparaison avec ceux qui étaient asymptomatiques dès le début ou qui présentaient quelques symptômes.

Par ailleurs, 2,8% du total des patients étudiés ont présenté une complication pulmonaire postopératoire dans les 30 jours qui suivent l'intervention repartis comme suit : 1,7% sous forme de pneumonie, 0,8% sous forme d'un SDRA et 0,8% mise sous ventilation mécanique non attendue.

De même l'analyse de sensibilité pour la chirurgie élective a montré les mêmes

constatations, les malades qui ont bénéficié d'une chirurgie électorive dans les intervalles de temps 0-2 semaines, 3-4 semaines et 5-6 semaines après l'infection présentent un taux de complications postopératoires plus élevé en comparaison avec ceux qui n'avaient pas eu un COVID-19.

Les malades ayant bénéficié de chirurgie dans les délais de 7 semaines ou plus présentent un taux de complications postopératoires à 30 jours similaire à ceux qui n'avaient pas eu un COVID-19.

Les auteurs ont aussi noté que parmi les malades dont le délai était supérieur ou égal à 7 semaines, ceux avec une symptomatologie en cours présentent un taux de mortalité à 30 jours plus élevé.

Jusqu'à ce jour il existe des données limitées qui traitent les délais d'une chirurgie chez les patients qui se remettent d'un COVID.

A l'issue de cette étude, qui reste encore la 1ère et la seule étude qui apporte des résultats solides concernant le moment optimal de chirurgie électorive chez les patients avec un COVID-19 guéris :

Les sujets qui ont été opérés dans les 6 semaines suivantes d'une infections à SARS-CoV-2 sont plus susceptibles de présenter des complications postopératoires à 30 jours voir une mortalité à 30 jours en postopératoire.

Chez les patients qui ont bénéficié d'une chirurgie à 7 semaines ou plus d'une infection à SARS-CoV-2, le risque baisse pour repasser au niveau de base.

Ces résultats étaient en corrélation aussi avec :

- Un risque faible défini par : un âge inférieur à 70 ans, un statut physique ASA entre 1 et 2 en plus une chirurgie mineure.

- Un risque élevé défini à son tour par : un âge supérieur ou égal à 70 ans, un statut physique ASA entre 3 et 5 et un contexte de chirurgie majeure.

F. Les délais optimaux d'une chirurgie programmée chez un patient covid-19 guéris :

Les auteurs de l'étude rapportée ci-dessus ont donc indiqué de reporter une chirurgie programmée pour une durée d'au moins 7 semaines suite à une infection à SARS-CoV-2 afin de baisser le risque de mortalité et de complications postopératoires.

Par ailleurs pour les patients avec une symptomatologie persistante en rapport avec « un **COVID LONG** », il est indiqué reporter encore l'acte chirurgical jusqu'à disparition des symptômes.

Cependant, on note que cette étude n'a pas distingué les patients qui étaient asymptomatiques pour les délais de chirurgie de moins de 7 semaines par rapport à l'infection.

Le délai précis de chirurgie après une infection à SARS-CoV-2 reste une décision entre anesthésistes et chirurgiens prise au cas par cas, en tenant compte des risques possibles de l'infection sur les suites postopératoires et en faisant la balance avantages/risques ..

➤ **Les recommandations de “American Society of Anesthesiologists”(ASA) et “Anesthesia Patient Safety Foundation” (apsf): [166]**

*Un délai de 4 semaines est recommandé pour les patients ayant eu une infection à SARS-CoV-2 asymptomatique ou qui ont présenté à la phase aiguë de l'infection des symptômes non respiratoires légers.

*Un délai de 6 semaines pour les patients ayant eu un COVID-19 symptomatique mais n'ayant pas nécessité une hospitalisation.

*Un délai de 8 à 10 semaines pour les patients ayant eu un COVID-19 symptomatique nécessitant une hospitalisation.

Ou terrain particulier : diabétique ou les patients immunodéprimés.

Compte tenu que les sujets diabétiques présentent plus de risque à développer un tableau sévère de COVID-19 et donc plus de risque d'être hospitalisés.

*Un délai de 12 semaines pour les patients qui étaient hospitalisés en USI.

➤ *L'ASA et l'apsf affirment encore que ces recommandations doivent être adaptées pour chaque patient selon : [166]*

- *Le terrain et les comorbidités sous jacentes.*
- *Le type de chirurgie majeure ou mineure et les complications postopératoires possibles.*
- *L'appréciation du risque préopératoire.*
- *Le rapport bénéfice/risque d'un éventuel report de l'acte chirurgical.*

G. impact de report de chirurgie elective et recommandations : [167]

Les auteurs rapportent qu'un retard d'une chirurgie élektive chez un patient avec un néoplasie est susceptible de générer un impact négatif sur la morbidimortalité et les résultats postopératoires pour cela le délai de chirurgie au décours d'une infection à SARS-CoV-2 doit être précisé avec prudence.

1. Les tumeurs digestives :

a) Cancer du pancréas :

➤ Le risque postopératoire :

La duodéno pancréatectomie céphalique présente un taux de morbimortalité qui reste toujours élevé.

Un taux de mortalité estimé à 8,2% a été rapporté dans les derniers rapports de la PMSI en France avec des complications globales enregistrées dans 75% de cas et 30% de cas pour les complications graves.

Pour la spléno pancréatectomie gauche, il est vrai que le taux de mortalité est bas (de l'ordre de 2%), mais les complications graves associées surviennent dans 25% de cas.

➤ L'impact de report de chirurgie :

Concernant l'évaluation de l'impact de faire reporter une pancréatectomie pour un cancer, Mirkin et Al rapporte que le délai d'attente n'affecte pas la moyenne de survie à long terme.

Selon une étude de Swords et Al, où 34,4% de patients étudiés ont été opérés dans un délai court de 1 à 14 jours, 51,6% de patients ont été opérés dans un délai moyen de 15 à 42 jours et 14% ont été opérés dans un délai d'attente long de 43 à 120 jours.

Le taux de mortalité était plus bas pour ceux qui ont été opérés dans un délai d'attente moyen et long avec un rapport de risque à 0,94 et 0,91 respectivement.

Aucune distinction n'a été marquée pour : la résecabilité locorégionale, l'envahissement ganglionnaire et l'extension métastatique.

➤ **Recommandations :**

-En absence de preuves histologiques :

Pour les tumeurs péri-ampullaire devant les risques opératoires liés à une infection à SARS-CoV-2 il serait possible de faire tarder l'acte chirurgical.

Par contre pour les tumeurs corporéo-caudales l'acte chirurgicale peut être envisagé chez les patients avec un risque opératoire faible (en rapport avec les différentes comorbidités associées, l'état nutritionnel du patient ...) et doit être reporter pour ceux avec un risque élevé.

-En cas d'un adénocarcinome avec preuve histologique :

Pour les lésions céphaliques une chimiothérapie d'attente peut être de mise, mais ceci reste à discuter en tenant en compte de l'effet d'une immunodépression accentuée par la chimiothérapie et les risques encourus par la tumeur elle-même.

Par rapport aux lésions qui imposent une spléno pancréatectomie gauche, la chirurgie peut être suggérée chez ceux qui présentent un risque opératoire faible.

Pour les sujets à haut risque opératoire la chirurgie peut être tardée tout en bénéficiant d'une chimiothérapie d'attente, de même ceci reste à discuter.

b) Les tumeurs gastriques :

Morbidités opératoires :

Une gastrectomie est un acte morbide avec une fréquence de complications postopératoires estimé de 13 à 46%.

Impact de retard de chirurgie :

Les règles du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) consiste à:

- Pour les tumeurs T2 ou plus : une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie et une chimiothérapie adjuvante.
- Les tumeurs T1a : une résection endoscopique est possible.
- Les tumeurs T1b : une résection radicale d'emblée +/- une chimiothérapie préopératoire.

Dans une étude rétrospective de Fujia et Al faite autour de 556 patients avec un cancer gastrique stade I avec un suivi médian de 60 mois :

La survie globale était estimée de 90,2% pour les délais inférieurs 61 jours entre l'établissement du diagnostic et la chirurgie, de 93,6% pour les délais de 61 à 90 jours et de 88,8% pour les délais longs de 91 à 180 jours dont l'âge des patients était significativement plus avancé par rapport aux autres.

Les auteurs indiquent donc que les délais de prise en charge chirurgicale pour les cancers gastriques stade I n'influencent pas la mortalité.

Furukawa et Al ont étudié 696 patients avec un cancer gastrique stade II et III n'ayant pas bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Les auteurs ont conclu à partir de cette étude que un délai d'attente avant la chirurgie jusqu'à 90 jours n'a pas d'impact significatif sur la survie globale chez les patients avec une tumeur gastrique stade II ou III.

Les recommandations :

Une gastrectomie peut être différée pour un délai de 2 à 3 mois chez les patients avec un cancer gastrique stade I, II ou III mais avec proposition pour un traitement néoadjuvant.

Par contre les patients avec une hémorragie, une obstruction ou une perforation doivent être opérés sans retard.

c) Les tumeurs œsogastriques :

Le risque associé :

Selon l'étude MIRO, la fréquence de complications majeures après une œsophagectomie polaire supérieure varie entre 36% et 64% et entre 18% et 30% pour les complications respiratoires majeures.

Pour les gastrectomies totales, la fréquence de complications postopératoires majeures varient entre 10 à 15% représentée principalement par des complications septiques et respiratoires.

Impact de report de chirurgie :

Les tumeurs œsogastriques évoluent d'une façon lente indépendamment de sous type histologique.

Selon des études faites en Asie, 33 à 43 mois est l'intervalle de temps moyen nécessaire pour évoluer d'un stade localisé à localement avancé ou un stade de métastases à distance.

Par ailleurs 6 mois est l'intervalle de temps nécessaire pour le dédoublement d'une tumeur de l'estomac avancée localement.

On note que seulement 5% des tumeurs œsogastriques sont opérées, la majorité des patients sont ainsi diagnostiqués à un stade tardif.

Recommandations :

-Une œsophagectomie ou gastrectomie doit être reportée avec la continuation d'une chimiothérapie d'entretien qui reste à discuter en RCP devant une épidémie COVID-19.

-

Les tumeurs nécessitant une gastrectomie partielle présentent moins de complications postopératoires

Dans ce cas donc la chirurgie peut être maintenue pour les patients à faible risque opératoire et doit être retardée pour les patients à haut risque opératoire.

d) Les tumeurs primitives de foie :

➤ **Le risque associé :**

Il s'agit d'une chirurgie complexe avec un risque relativement important de complications postopératoires et de séjour en USI.

Le risque de complications postopératoire dépend d'une part de l'état de foie sous jacent notamment foie de cirrhose ou une stéatose hépatique et d'autre part de grade la chirurgie mineure ou majeure.

La fréquence de complications pour une hépatectomie majeure est de l'ordre de 45% et de 15% pour une hépatectomie mineure.

La fréquence de complications postopératoires graves est de l'ordre de 20% pour une hépatectomie majeure et 4% pour une hépatectomie mineure.

En cas de cirrhose, la fréquence de complications postopératoires globales est de 44% contre 11% pour les complications graves.

➤ **Impact de report de chirurgie :**

Selon une étude rétrospective de An et Al, chez le total de 175 patients avec un CHC non traité, le délai de dédoublement de volume de la tumeur est en moyenne 85,7 jours avec un délai maximum de 851 jours.

Les données des différentes études sont en faveur que le risque d'évolution de

carcinome hépatocellulaire (CHC) devenant non respectable est limité.

Une autre étude rétrospective faite autour d'un total de 267 patients avec un CHC ayant eu une résection, ablation par radiofréquence, traitement par voie transartérielle ou une transplantation hépatique.

Le retard de traitement été lié à une survie moyenne plus faible, les sujets sans retard de traitement présentent ainsi une survie à 1 an de 89,8% et à 2 ans de 64,5% par contre ceux avec un retard de traitement présentent une survie à 1 an de 63% et à 2 ans de 50,1%.

Les auteurs ont conclu qu'un retard thérapeutique de 3 mois est lié à moins de survie globale.

On note qu'il existe peu de données sur le cholangiocarcinome intrahépatique.

➤ **Recommandations :**

-Les patients avec un CHC doivent bénéficier d'une chirurgie dans les 3 mois pour assurer plus de survie globale et moins d'évolution tumorale.

Une résection chirurgicale peut être acceptée pour les CHC inférieurs ou égaux à 3 cm en guise de réduire un retard de chirurgie.

Sinon une thérapie néoadjuvante ou systémique peut être envisagée avant une résection en cas d'un retard de chirurgie qui s'impose.

-Pour une exérèse mineure du foie l'acte chirurgical peut être proposé chez des patients à faible risque.

Par contre pour ceux à haut risque, la chirurgie doit être tardée.

-Cependant pour une exérèse majeure du foie, il est indiqué de faire reporter la chirurgie, entre temps une préparation nutritionnelle est souhaitable et une préparation par embolisation portale est possible en cas d'indication.

e) Les tumeurs colorectales :

➤ Le risque associé :

Dans une étude prospective de l'AFC la fréquence de morbidités postopératoires était de 35% et 3,4% de mortalité.

La fistule anastomotique est la principale complication postopératoire pour les tumeurs de rectum avec une fréquence de survenue qui varie entre 15 et 26% et une mortalité liée de 6 à 39%.

Parmi les facteurs de risque associés à une mortalité postopératoire : un âge plus de 70ans, une perte de poids plus de 10% et les ATCD neurologiques associés.

➤ L'impact de report de chirurgie :

Une étude rétrospective de Bagaria et Al pour un total 4685 patients opérés pour un cancer colorectal avec un délai d'attente qui varie de 1 à 12 semaines.

Les sujets avec un intervalle d'attente plus long sont souvent plus âgés, de sexe masculin, un indice de comorbidités de Charlson plus bas et présentent un stade et grade tumorale plus bas

Les patients avec un délai d'attente de chirurgie plus long sont plus susceptibles de présenter une baisse de la survie à 5 ans.

Par contre le taux de mortalité n'augmente pas avec un retard de chirurgie allant jusqu'à 3 mois et l'augmentation de risque de mortalité après 84 jours semble ne pas être associée à l'évolution de stade tumorale puisqu'il n'a pas été prouvé que le stade s'aggrave avec le délai.

➤ Recommandations :

-Il est souhaitable de faire reporter la chirurgie devant des circonstances épidémiques de SARS-CoV-2 pour les lésions précancéreuses et les tumeurs de bon pronostic (T1-2, N0).

-Pour les tumeurs coliques avancées, il est préférable de faire une chimiothérapie néoadjuvante d'attente mais ceci reste à discuter selon le cas vu une immunodépression induite et le risque oncologique avec les différentes complications possibles.

-Pour les tumeurs (T3-4 N+) où une radiochimiothérapie est indiquée, une radiothérapie courte peut être proposée pour éviter le risque d'exposition.

Une chimiothérapie d'induction est aussi à discuter.

2. Les tumeurs gynécologiques :

a) Le cancer de l'ovaire :

Le cancer de l'ovaire est la 3^{ème} tumeur maligne gynécologique la plus fréquente dans le monde.

Actuellement il existe des données limitées concernant l'impact d'un report de chirurgie tumorale de l'ovaire sur la survie globale expliqué par le fait que les patientes se présentent habituellement avec un stade avancé de la tumeur et elles vont subir initialement une cytoréduction chirurgicale agressive.

Une étude de cohorte faite par Starbuck KD et Al sur un total de 505 patients avec une tumeur de l'ovaire stade III-IV.

Ces patientes ont eu initialement une chirurgie de réduction tumorale (cytoréduction) suivie d'une chimiothérapie adjuvante durant 105 jours.

Les résultats ont souligné une baisse de la réponse à la chimiothérapie adjuvante devant un retard d'initiation, ainsi le taux d'une réponse complète a été estimé à 54,6% contre un taux à 83% pour ceux ayant reçu le traitement dans les délais normaux.

Les patientes avec un retard long de traitement (plus de 4 semaines) présentent une survie médiane sans progression tumorale plus basse en comparaison avec ceux qui ont reçu le traitement adjuvant sans retard (18 mois contre 43 mois).

Cependant certains auteurs ont rapporté dans quelques études que le fait de reporter le traitement n'a pas réellement d'effet significatif sur la survie moyenne et peut apporter même un effet bénéfique mais ceci a été expliqué surtout par une hétérogénéité de tranche d'âge étudiée et des comorbidités sous jacentes.

Étant donné que les sujets avec un âge avancé nécessitent plus de temps pour optimiser les résultats d'une chirurgie.

➤ **Les recommandations :**

Une chirurgie d'un cancer de l'ovaire différée de 4 à 6 semaines ou plus peut avoir des impacts négatifs en matière de survie des patientes.

b) Le cancer de sein :

C'est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la 2ème cause de décès par cancer chez la femme.

i. Le cancer du sein invasif à l'exclusion de la thérapie néoadjuvante :

Une grande étude de Bleicher et Al, se basant sur les 2 grandes bases de données

de registres de cancer, qui apprécie la relation entre l'intervalle de temps avant la chirurgie et la survie globale à un mois chez des patients avec un cancer du sein stade I-III.

Une élévation de mortalité a été enregistrée pour chaque augmentation d'intervalle de retard de la chirurgie des patientes quelque soit le stade tumorale et estimée à 9% et à 10% selon la base de données utilisée.

Au contraire, d'autres études de moindre ampleur, d'une part l'un des 2 études celle de Mansfield et Al montre que le retard d'acte chirurgical de 60 jours semble ne pas influencer « l'indice de survie sans maladie » DFS (Disease Free Survival).

D'autre part, la 2ème étude de Wagner et Al qui apprécie le rapport entre l'évolution de la tumorale et ganglionnaire et le délai avant la chirurgie chez 818 sujets sans envahissement ganglionnaire, à l'issue de cette étude aucune liaison n'a été trouvée.

En conclusion, en se basant sur l'étude avec les plus grandes bases de données de registres de cancers, les auteurs ont déduit qu'une augmentation délai avant l'intervention à partir de 4 semaines ou plus est liée à une baisse de la survie globale.

ii. Carcinome canalaire in situ (CCIS) :

Une grande étude faite autour de 140,615 patientes avec un CCIS sur la période s'étendant de 2004 à 2014 :

La survie globale aussi que l'invasion tumorale ont été analysées selon les délais de la chirurgie suivants : ≤ 30 jours / entre 31 et 60 jours / entre 61 et 90 jours / entre 91 et 120 jours / entre 120 et 365 jours.

11,9% des patientes étudiées ont présentées un carcinome canalaire invasif.

Les auteurs ont conclu qu'un retard de chirurgie est un prédicteur non dépendant de l'invasion tumorale.

Pour chaque délai de retard supplémentaire, le risque relatif ajouté de mortalité était de 7,4%.

Les recommandations :

- L'intervention chirurgicale peut être différée jusqu'à 3 mois pour une histologie de grade intermédiaire ou bas.
- L'intervention chirurgicale peut être reportée à 6 semaines pour les autres formes.

iii. Chirurgie après une chimiothérapie néoadjuvante :

Selon une étude de Sanford RA et Al, qui s'est fondée sur une base de données de MD Anderson incluant des patientes avec un cancer de sein stade II et III et ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante :

Pour 1101 patients étudiés la survie globale à 5 ans a été évaluée à 79% pour ceux avec un délai de l'acte chirurgical après une chimiothérapie néoadjuvante inférieur ou égal à 4 semaines, 87% pour les délais de 4 à 6 semaines et 81% pour les délais de plus de 6 semaines.

Pour les intervalles de temps moins de 8 semaines entre la chimiothérapie et la chirurgie de meilleurs résultats post-chirurgicales ont été retrouvés en comparaison avec les intervalles plus de 8 semaines.

Les auteurs indiquent à l'issue des différentes études qu'un intervalle de temps de 4 à 8 semaines est le délai optimal pour l'intervention chirurgicale suite à la chimiothérapie néoadjuvante.

Les recommandations :

Un délai de chirurgie de 4 semaines pour un cancer du sein invasif, le carcinome canalaire in situ et un délai supérieur à 8 semaines ou plus pour les patientes opérées suite à une chimiothérapie néoadjuvante sont liés à des résultats imperceptibles.

iv. Thérapie néoadjuvante et adjuvante et le calendrier chirurgical :

Une fois l'acte chirurgical est reporté, il est indiqué de procéder de 3 à 6 mois d'un traitement endocrinien néoadjuvant pour les sujets avec une néoplasie du sein ER-positif HER2-négatif à bas risque.

Pour les néoplasies du sein HER2-positives il est préférable d'utiliser un protocole thérapeutique avec moins d'effets immunosuppresseurs notamment trastuzumab+paclitaxel.

Il est vrai qu'avec ce protocole, il est possible d'avoir plus d'évolution tumorale mais moins de toxicité et la survie globale est identique.

Pour les sujets non candidats à un traitement néoadjuvant, ils doivent être opérés dès que possible.

Ces recommandations restent toujours à discuter selon le cas.

3. Les tumeurs urologiques :

a) Les tumeurs de la prostate :

Le cancer de prostate représente la 2ème cause de décès par cancer chez l'homme.

Les différentes options thérapeutiques proposées sont : une prostatectomie radicale, l'androgénothérapie et la radiothérapie ou une surveillance active.

Une étude faite autour de 1111 patients avec un cancer de la prostate de bas

grade a montré qu'un intervalle de temps de 6 mois ou plus avant l'intervention chirurgicale est en faveur d'une progression biochimique et d'une régression tumorale.

Une autre étude comporte 431 patients avec un cancer de la prostate à faible risque, 371 patients à risque intermédiaire et 108 à haut risque affirme que quelque soit l'intervention chirurgicale qui a été réalisée dans un délai de 6 mois, 1 an ou plus après le diagnostic il n'existe pas de distinction retrouvée concernant la récurrence biochimique.

➤ **Les recommandations :**

Il est possible de faire un report limité d'une prostatectomie radicale pour une tumeur de la prostate non métastasée, à l'exception des patients à haut risque qui indiquent une chirurgie plus rapide.

b) Les tumeurs rénales :

Les tumeurs du rein représentent la cause de plus de 15.000 décès/an aux Etats Unis.

Les différentes études ont objectivé qu'un retard de 3mois voir plus d'une néphrectomie radicale réalisée devant un carcinome rénale de stade II ou plus n'a prouvé aucun impact significatif sur la survie globale.

D'où il la possibilité de faire tarder une chirurgie tumorale rénale pour 3 mois ou plus devant des circonstances pandémique de COVID-19 qui l'impose.

c) Les tumeurs de la vessie :

Une étude de SEER medicare a prouvé qu'un report de l'intervention chirurgicale d'un carcinome urothéliale de la vessie de stade II ou plus conduit à une altération de la survie globale.

Une méta-analyse a révélé que les sujets ayant une chimiothérapie néoadjuvante présentent de meilleures survies globales en comparaison avec ceux ayant bénéficié d'une cystectomie radicale.

➤ Les recommandations :

- Dans les zones avec une prévalence de l'infection à SARS-CoV-2 élevée, il est indiqué de privilégier une chimiothérapie néoadjuvante pour les sujets avec une histologie répondant au traitement systémique.
- Dans les Zones avec une prévalence basse de l'infection à SARS-CoV-2, la cystectomie radicale peut être envisagée selon le cas.

4. Le mélanome :

Il s'agit du 6ème cancer le plus fréquent chez les femmes et le 5ème chez les hommes.

La résection chirurgicale consiste une grande partie du traitement d'un mélanome.

Une étude incluant 153219 patients avec un mélanome, a montré que pour la survie globale pour un délai début de traitement inférieur à 90 jours, ne présente pas de différence significative.

Cependant une étude de Conic et Al rapporte que pour les patients avec un mélanome stade I, la survie globale baisse pour chaque mois de retard à partir de la biopsie.

Une autre étude faisant comparer une biopsie de ganglion sentinelle chez 2483 patients avec un mélanome primaire faite d'une façon précoce (dans les 30 jours) ou tardive (après les 30 jours) ne montre pas de différences significatives en ce qui concerne la survie globale.

➤ *Les recommandations :*

Actuellement National Comprehensive Cancer Network (NCCN) indique pour la PEC d'un mélanome dans les circonstances de pandémie de COVID-19 :

- Une biopsie ambulatoire sera faite le plus tôt possible.
- L'excision locale large définitive doit être différée jusqu'à 3 mois pour un mélanome d'épaisseur inférieure ou égale à 1mm.
- Pour les mélanomes T1, d'épaisseur <1mm avec des marges positives, il est indiqué de faire une excision avec des marges appropriées.
- Possibilité de faire tarder la biopsie de ganglion sentinelle (indiqué pour les mélanomes avec une profondeur supérieure ou égale à 0,8mm) jusqu'à 3 mois.
- Il est indiqué de donner la priorité pour les mélanomes T3-4 (dont l'épaisseur plus de 2 mm).
- La lymphadénectomie doit être reportée malgré des résultats positifs de la biopsie sous réserve d'un suivi clinique et radiologique.

5. Les tumeurs bien différenciées de la thyroïde :

En se basant sur plusieurs études concernant le report d'une chirurgie tumorale de la thyroïde chez la femme enceinte jusqu'à la période du postpartum, en évaluant le pronostic et le taux de récurrence, il s'avère qu'une chirurgie d'un cancer de la thyroïde bien différencié peut être reportée pendant plusieurs mois.

L'association américaine de la thyroïde indique donc que :

La chirurgie de tumeur différenciée de la thyroïde peut être différée pendant la grossesse sous réserve d'une surveillance échographique.

Pour les femmes enceintes avant 24SA, qui présentent une augmentation de volume tumorale de plus de 50% et de 20% de diamètre ou qui présentent une cytologie ganglionnaire cervicale en faveur de malignité la chirurgie doit être retenue :

Devant un carcinome anaplasique de la thyroïde, un carcinome médullaire de la thyroïde ou un cancer différencié avancé de la thyroïde : une chirurgie s'impose pendant le 2^{ème} trimestre de grossesse.

Les études en ce qui concerne les cancers bien différenciés en dehors de la grossesse, montrent qu'un retard de l'intervention chirurgicale ne présente pas de retentissement significatif ni sur le pronostic ni sur la survie globale.

Recommandations :

Par analogie, devant les circonstances pandémique de COVID-19, un report de l'intervention chirurgicale de la plupart des tumeurs bien différenciées de la thyroïde n'aura pas de retentissement significatif.

Cependant, les patients avec une tumeur maligne de la thyroïde notamment le carcinome anaplasique, carcinome médullaire et le carcinome adrénocortical imposent une intervention chirurgicale le plus tôt possible devant une progression assez rapide de ces tumeurs.

6. Le sarcome :

Les sarcomes des tissus mous sont tumeurs mésenchymateuses malignes qui représentent environ 1% des tumeurs solides chez l'adulte.

Dans une étude de Futheral et Al faite autour de 648 patients avec un sarcome localisé des tissus mous de haut grade.

87% des patients étudiés ont eu une intervention chirurgicale en premier lieu, sachant que l'approche thérapeutique comprend la chirurgie et la radichimiothérapie.

Malgré les différents délais de chirurgie les résultats de survie globale obtenus ne dévoilent aucune différence significative.

Au contraire, une étude de 38 patients âgés de moins de 18 ans avec un ostéosarcome non métastasé :

Ces patients ont reçus une chimiothérapie néoadjuvante pour une éventuelle résection chirurgicale après 10 semaines.

22 patients ont été opérés avec un retard de un mois.

La survie globale pour les patients ayant eu l'intervention chirurgicale avec un retard de un mois ou plus présentent une survie globale de 78% contre 80% pour les patients ayant eu l'intervention avec un retard moins d'un mois.

Les recommandations :

Pour les sarcomes des tissus mous, un retard de chirurgie n'a pas montré d'impact significatif sur le pronostic tumoral.

Contrairement à l'ostéosarcome, un report de la chirurgie plus de un mois implique une altération de la survie globale.

En conclusion, le fait de tarder la chirurgie pour une durée de plus de 4 semaines pour le cancer du sein, le CCIS, le cancer de l'ovaire, le cancer du pancréas T1, l'ostéosarcome pédiatrique présente un effet négatif sur la survie globale.

Pour les tumeurs hépatocellulaires, tumeur du colon, et le mélanome à un stade I cet effet négatif s'avère pour une durée de retard de plus de 3 semaines.

H. Les critères d'évaluation de rapport bénéfice/risque d'une chirurgie élective en période de pandémie covid-19 selon la société française d'anesthésie et réanimation (sfar) : [163]

Critères associés au terrain :

- Un âge de 65 ans ou plus.
- Une infection à SARS-CoV-2 dans les 7 semaines précédentes.
- Présence d'ATCD cardiovasculaire ou pulmonaire.
- Patient diabétique.
- Syndrome d'apnée de sommeil.
- Immunodépression.
- Score d'ASA.

- Score de fragilité clinique (évalue le degré de démence).
- Une obésité avec un IMC > 35 kg/m².

Critères associés à la maladie :

- Les différentes alternatives possibles de traitement.
- Impact clinique en absence de chirurgie.

Critères associés à la chirurgie :

- Durée de l'acte chirurgicale.
- Durée de l'hospitalisation en postopératoire.
- Probabilité de recours aux soins critiques.
- Probabilité de recours à une transfusion.
- Site opératoire.
- Modalités d'anesthésie.

I. Algorithme devant une décision de report d'une chirurgie elective chez un patient covid guéri selon la sfar : [163]

En cas de décision de report de chirurgie après 6 semaines révolues :

Il est vrai que le malade est guéri cliniquement mais peut être soit asymptomatique, soit il garde des symptômes.

Lorsque le patient est encore symptomatique, le délai de la chirurgie doit être de nouveau discuté.

Devant un pronostic ou une évolution de la maladie sous jacente ne permettant plus un retard de la chirurgie, il est recommandé d'opérer le patient dans un circuit dédié aux patients atteint COVID-9 pour éviter tout risque de contamination et assurer une protection optimale à la fois du personnel de santé et des patients.

Il n'est pas indiqué de refaire un RT-PCR pour ces patients (en dehors de quelques indications pour des signes persistants au-delà de 3 mois déjà cités) devant une ambiguïté d'interprétation des résultats de RT-PCR dans ces situations qui peuvent être :

- -« Faiblement positif », lié ou non à un risque de transmission ?
- -Faussement négatif ?

En cas où l'acte chirurgical est reportable, la discussion se porte alors autour du délai le plus convenable pour ce nouveau report.

Par analogie aux constatations de l'étude du premier délai de report, un retard de 7 semaines peut être envisagé comme le délai le plus convenable.

➤ **Circuits dédiés :**

Une fois une chirurgie électorive est reprogrammée après un report de 6 semaines révolues pour une infection à SARS-CoV-2 deux situations sont possibles :

- Le malade est asymptomatique : l'intervention chirurgicale est autorisée en circuit conventionnel.
- Le patient garde encore des symptômes en dehors d'une asthénie, agueusie et une insomnie si le report de la chirurgie n'est plus tolérable après discussion du cas : l'intervention chirurgicale est maintenue dans le cadre d'un circuit dédié aux patients COVID positifs.

Un circuit COVID doit être instauré dès l'entrée à la structure hospitalière jusqu'à la sortie du service d'hospitalisation en postopératoire ou des soins critiques.

Ce circuit doit être à la fois :

- Bien identifié : avec un guidage clair et visible.
- Dimensionné : d'une façon lui permettant une distinction des autres circuits classiques.
- Sécurisé : met à disposition tout les équipements de protection nécessaires aux professionnels de santé et eux patients avec respect des mesures de protection.
- Doit contenir un espace spécifique pour la prise en charge en postopératoire.(160)

CHIRURGIE REPORTÉE

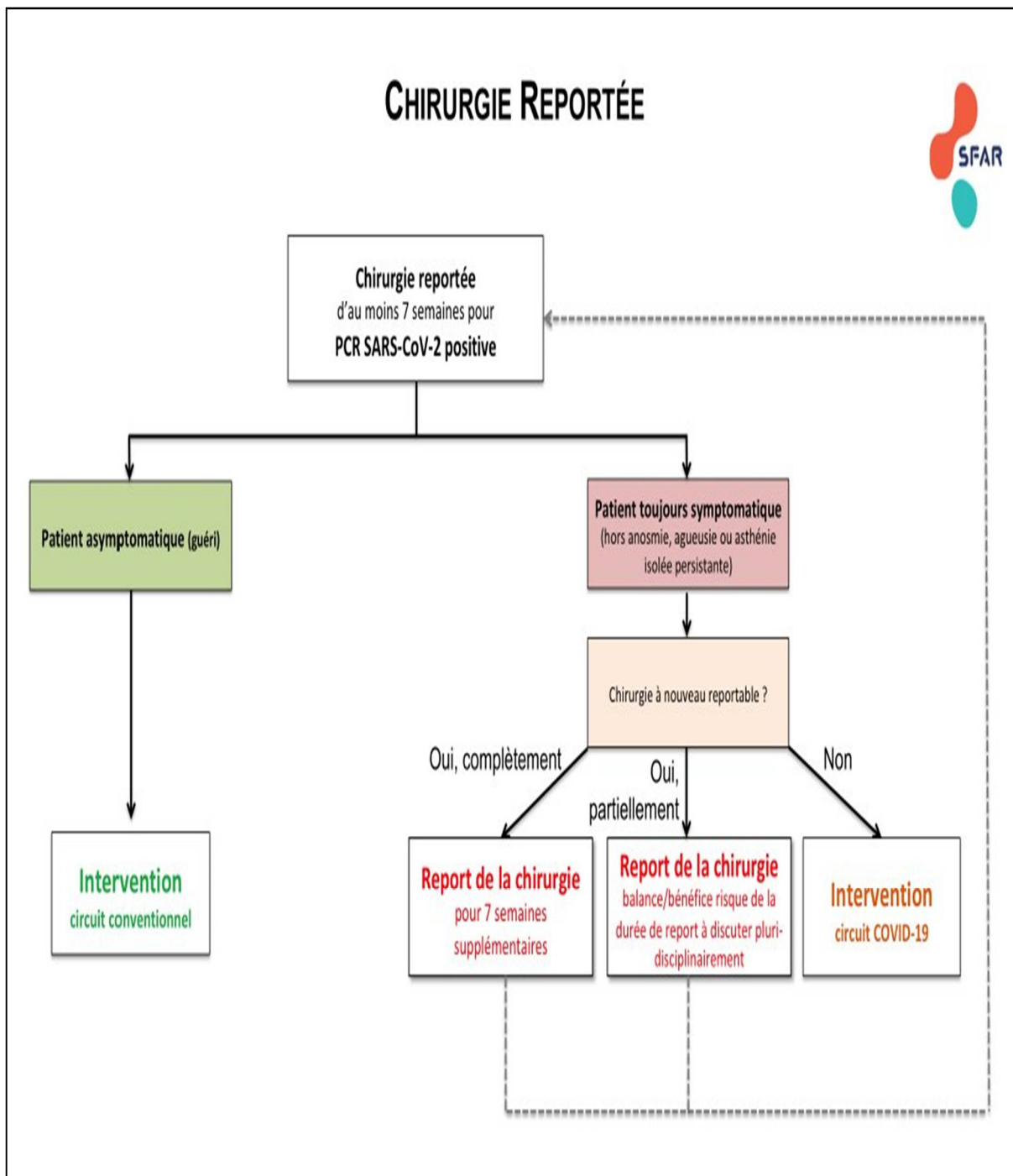


Figure 13: Algorithme de prise en charge après un report d'une chirurgie selon les dernières mises à jour en Juin 2021 de la SFAR. [163]



***Les limites
de l'étude***



Notre étude présente plusieurs limites à prendre en considération :

- La taille de l'échantillon étudié est relativement réduite ce qui ne permet pas d'en faire des conclusions sûrs.
- Les patients qui ont présenté une infection asymptomatique à SARS-CoV-2 méconnue sont classés à tort comme sans antécédent de COVID-19.
- Les complications postopératoires présentées par nos patients ne peuvent pas être associés directement à une infection antérieure à SARS-CoV-2.
- Nous n'avons pas eu les conditions favorables pour faire un suivi minutieux à 30 jours. Comme dans la littérature



Conclusion



Avec la reprise prudente de l'activité chirurgicale planifiée, il est important que les problèmes de la santé chroniques potentiels présentés par les patients guéris d'un COVID-19 doivent être pris en compte en envisagent une intervention chirurgicale.

Actuellement, il n'existe aucun protocole standardisé permettant ainsi de fournir un cadre clair à suivre pour cette population de patients dont l'incidence augmente chaque jour.

Préciser comment évaluer les patients aux antécédents d'un COVID-19 programmés pour une chirurgie reste actuellement l'un des défis majeurs qui s'est posé devant une grande incertitude clinique et un impact d'une infection antérieure à SARS-CoV-2 sur la morbidité postopératoire.

A cet égard, la seule grande étude internationale a pu conclure les délais optimaux de la chirurgie au décours d'un COVID-19. La chirurgie dans les 6 semaines suivant le diagnostic d'un COVID-19 s'associe un risque accru de complications pulmonaires et de mortalité postopératoires à 30 jours. Afin de réduire ce risque, un retard de la chirurgie au delà de 7 semaines a été recommandé mais ceci doit être toujours discuté.



Résumés



RESUME

Titre : Soins chirurgicaux programmés chez les patients COVID-19 guéris : étude prospective avec revue de la littérature.

Auteur : Houli Hala

Rapporteur : Pr. Abouelalaa Khalil

Mots clés : Chirurgie - Post COVID-19- Délai - Complications.

Introduction : Compte tenu d'une possible symptomatologie multisystémique persistante au décours d'un COVID-19, la reprise de l'activité de la chirurgie programmée révèle plusieurs défis.

Il est important de considérer l'impact d'une infection antérieure à SARS-CoV-2 sur l'augmentation de la morbidité postopératoire pour cela un report de la chirurgie s'avère nécessaire mais ceci doit toujours être contrebalancé par un potentiel effet délétère du retard de l'intervention dans certains cas. Une évaluation préopératoire appropriée est alors essentielle afin de préparer et optimiser ces patients à une chirurgie programmée, mais il existe actuellement aucun protocole reconnu.

Objectif : L'objectif de notre étude est d'apprécier l'impact d'une infection à SARS-CoV-2 sur l'évolution postopératoire chez un patient guéri d'un COVID-19 et de discuter les modalités et les délais optimaux d'une chirurgie programmée en se basant sur une revue de la littérature internationale.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective descriptive d'une série de 66 patients aux antécédents d'une infection récente à SARS-CoV-2 confirmée et ayant eu une intervention chirurgicale programmée dans les délais de 4 à 8 semaines après la phase aiguë, au bloc opératoire de l'hôpital d'instruction militaire Mohamed V de Rabat « HMIMV », et ceci sur une période de 9 mois entre Septembre 2020 et Mai 2021.

Résultats : Nous avons relevé que seulement 6,06% de patients ont présenté une complication postopératoire dont : 3,03% une infection du site opératoire, 1,51% un sepsis sur une infection urinaire et 1,51% un saignement postopératoire et aucun décès n'a été enregistré.

Conclusion : Tandis que dans la littérature un report d'une chirurgie programmée de 7 semaines après une infection à SARS-CoV-2 est le délai qui s'associe à moins de risque de morbidité postopératoire, ces délais sont réellement peu contributifs dans notre étude ainsi que les complications postopératoires signalés ne peuvent pas être associées directement au COVID-19.

ABSTRACT

Title: Scheduled surgical care in cured COVID-19 patients: a prospective study with review of the literature

Author :Houli Hala

Rapporteur: Pr. Abouelalaa Khalil

Key words: Surgery - Post COVID-19 - Delay - Complications.

Introduction: Given possible persistent multisystem symptomatology following COVID-19, resumption of scheduled surgery presents several challenges.

It is important to consider the impact of prior SARS-CoV-2 infection on increased postoperative morbidity and mortality, so postponing surgery is necessary, but this must always be balanced against the potential deleterious effect of delaying surgery in some cases. An appropriate preoperative evaluation is then essential to prepare and optimize these patients for scheduled surgery, but there is currently no recognized protocol.

Objective: The objective of our study is to assess the impact of SARS-CoV-2 infection on the postoperative course of a patient cured of COVID-19 and to discuss the optimal modalities and timing of scheduled surgery based on a review of the international literature.

Material and methods: This is a prospective descriptive study of a series of 66 patients with a history of a recent confirmed SARS-CoV-2 infection and who had a scheduled surgery within 4 to 8 weeks after the acute phase, in the operating room of the Mohamed V military training hospital in Rabat "HMIMV", and this over a period of 9 months between September 2020 and May 2021

Results: We found that only 6.06% of patients presented a postoperative complication including: 3.03% a surgical site infection, 1.51% a sepsis on a urinary infection and 1.51% a postoperative bleeding and no death was recorded.

Conclusion: While in the literature a delay of 7 weeks in scheduled surgery after SARS-CoV-2 infection is the delay that is associated with less risk of postoperative morbimortality, these delays are really non-contributory in our study as well as the postoperative complications reported cannot be directly associated with COVID-19.

الملخص

العنوان: الرعاية الجراحية المخططة لمرضى كوفيد - 19 المتعافين: دراسة مستقبلية مع مراجعة الأدبيات.

المؤلف: حلى الحولي

الأستاذ المشرف: الأستاذ أبو العلا خليل

الكلمات المفتاحية: جراحة - ما بعد كوفيد - 19 - تأخير - مضاعفات.

مقدمة: بالنظر إلى أعراض متعددة الأنظمة محتملة ومستمرة بعد كوفيد - 19، فإن استئناف نشاط الجراحة المجدولة يكشف عن العديد من التحديات.

من المهم النظر في تأثير الإصابة السابقة بـ SARS-CoV-2 على زيادة معدلات الاعتلال والوفيات بعد الجراحة، لذلك فإن تأجيل الجراحة ضروري ولكن يجب دائماً موازنة ذلك من خلال التأثير الضار المحتمل للمريض. تدخل في بعض الحالات. يعد التقييم المناسب قبل الجراحة ضرورياً من أجل إعداد هؤلاء المرضى وتحسينهم للجراحة المجدولة، ولكن لا يوجد حالياً بروتوكول معترف به.

الهدف: الهدف من دراستنا هو تقييم تأثير عدوى SARS-CoV-2 على تطور ما بعد الجراحة في مريض شفي من كوفيد-19 ومناقشة الطرائق المثلى والمواعيد النهائية للجراحة المجدولة بناءً على مراجعة الأدب الدولي.

المواد والطرق: هذه دراسة استباقية وصفية لسلسلة من 66 مريضاً لديهم تاريخ من إصابة مؤكدة مؤخراً بفيروس SARS-CoV-2 وخضعوا لتدخل جراحي مخطط في غضون 4 إلى 8 أسابيع. بعد المرحلة الحادة، في العملية مسرح مستشفى عهد الخامس التوجيهي العسكري بالرباط، وذلك على مدى 9 أشهر بين سبتمبر 2020 ومايو 2021.

النتائج: لاحظنا أن 6.06% فقط من المرضى تعرضوا لمضاعفات ما بعد الجراحة بما في ذلك: 3.03% إصابة بالموقع الجراحي، و 1.51% تعفن الدم بعدوى في المسالك البولية و 1.51% نزيف بعد العملية الجراحية ولم يتم تسجيل أي وفاة.

الخلاصة: في حين أن تأجيل الجراحة المجدولة لمدة 7 أسابيع بعد الإصابة بـ SARS-CoV-2 في الأدبيات هو الوقت المرتبط بانخفاض خطر الإصابة بالأمراض والوفيات بعد العملية الجراحية، فإن هذه التأخيرات تساهم بشكل ضئيل في دراستنا. لا يمكن أن ترتبط مضاعفات ما بعد الجراحة المبلغ عنها مباشرة بكوفيد - 19.



Bibliographie



- [1] *Note de la rédaction : l'Organisation mondiale de la santé déclare le nouveau coronavirus (2019-nCoV) sixième urgence de santé publique de portée internationale. Eurosurveillance, Equipe éditoriale.* s.l. : Surveillance de l'euro, 2020. 25(5) :
- [2] *Delaying Surgery for Patients Recovering from COVID-19: A rapid review commissioned by RACS. Clinical Expert COVID-19 Working Group, RACS Evidence Synthesis Team: ASERNIP-S and Research, Audit & Academic Surgery.* Decembre 2020.
- [3] *Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms.* 2020. 586:170.
- [4] *Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. COVIDSurg Collaborative* and GlobalSurg Collaborative.* Birmingham, UK : Anaesthesia, 2021. 76,748–758.
- [5] *Préparer les patients précédemment positifs pour COVID-19 à une chirurgie électorale : un cadre pour l'évaluation préopératoire. Naomi Bui, 1 Mareli Coetzer , 2 Katie J. Schenning , 1 et Avital Y. O'Glasser 2 correspondant auteur.* s.l. : Perioper Med (Londres). , 7 Janvier 2021. 33407898.
- [6] who. [En ligne] <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339920/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- [7] *La pandémie de COVID-19 : un examen complet de la taxonomie, de la génétique, de l'épidémiologie, du diagnostic, du traitement et du contrôle. Yosra A. Helmy, 1, 2, * Mohamed Fawzy , 3, * Ahmed Elasad , 4 Ahmed Sobieh , 5 Scott P. Kenney , 1 et Awad A. Shehata.* s.l. : J Clin Med, 2020. 32344679.
- [8] *Une épidémie de pneumonie associée à un nouveau coronavirus d'origine probable de chauve-souris. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y , Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL.* s.l. : La nature, 2020. 579(7798):270-273.

- [9] *SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus.* **Wu Y., Ho W., Huang Y., Jin D.-Y., Li S., Liu S.-L.** s.l. : Lancet, 2020. 395(10228):949–950.
- [10] *WHO . Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19. Geneva, Switzerland: World Health Organization; (2020) March 11. .* [En ligne] <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19%E2%80%949411-march-2020>.
- [11] *Origine et évolution des coronavirus pathogènes.* **Cui J, Li F, Shi ZL.** s.l. : Nat Rev Microbiol, 2019. 17(3):181-192.
- [12] ResearchGate. [En ligne] https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-the-taxonomy-of-Coronaviridae-as-per-ICTV_fig1_341461073.
- [13] *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.* **Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.-L.** s.l. : Science, 2020. 367:1260–1263.
- [14] eurofins. [En ligne] <https://www.eurofins-biomnis.com/covid/parametres-biologiques/recherche-dosage-anticorps-anti-s-rbd/sarscov2-1/>.
- [15] *Caractérisation génomique du nouveau coronavirus pathogène pour l’homme de 2019 isolé d’un patient atteint de pneumonie atypique après avoir visité Wuhan.* **Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, À KK, Yuan S, Yuen KY.** s.l. : Les microbes émergents infectent, 2020. 9(1):221-236.
- [16] *"SARS coronavirus 2: from genome to infectome," Respiratory Research, no.* **Neha Pandey, Astha Shukla & Sunit K. Singh Meghana Rastogi.** 2020. no. 318.
- [17] *Coronaviruses: un aperçu de leur réplication et pathogénèse.* **Fehr AR, Perlman S.** s.l. : Méthodes Mol Biol. 1282() :1-23..
- [18] eurofins. [En ligne] <https://www.eurofins-biomnis.com/fr-int/covid/parametres-biologiques/recherche-dosage-anticorps-anti-s-rbd/>.

- [19] *Variantes du SRAS-CoV-2 à propagation rapide : défis et nouvelles stratégies de conception des vaccins COVID-19.* **correspondant, Weilin Zhou et Wei Wang** auteur. s.l. : Signal Transduction and Targeted Therapy, 9 juin 2021. 34108440.
- [20] *Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel .* **Li, Q. et al.** s.l. : N. Engl. J. Med, 2020.
- [21] Mises à jour continues de l'OMS sur les maladies à coronavirus (COVID-19). *Who.* [En ligne] 14 Avril 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
- [22] *An update on the epidemiological characteristics of novel .* **Li, L. et al.** s.l. : Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 41, 2020. 139–144 .
- [23] *Spécificités de l'épidémiologie de l'infection virale par le SRAS-CoV-2 au Maroc.* **S. El Kettani1, M. Kahhouli2.** s.l. : Journal de Biologie Médicale, 2020.
- [24] *Un nouveau coronavirus de chauve-souris étroitement lié au SRAS-CoV-2 contient des insertions naturelles au site de clivage S1/S2 de la protéine de pointe.* **Zhou H, Chen X, Hu T, Li J, Song H, Liu Y, Wang P, Liu D, Yang J, Holmes EC, Hughes AC, Bi Y, Shi W.** s.l. : Curr Biol, 2020. 30(11):2196-2203.e3.
- [25] *The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus.* **Liu Y., Gayle A.A., Wilder-Smith A, Rocklöv J.** s.l. : Travel Med, 2020. 27(2) [taaa021] .
- [26] *Reconnaissance de la transmission par aérosol d'agents infectieux : un commentaire.* **Tellier R, Li Y, Cowling BJ, Tang JW.** s.l. : BMC Infect Dis, decembre 2019. 19(1):101.
- [27] *Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1.* **van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N.** s.l. : N Engl J Med, 2020. 382(16):1564–1567.

- [28] OMS. [En ligne] <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
- [29] *Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents.* **Kampf, G., et al.** s.l. : J. Hosp. Infect, 2020. 104, 246–251.
- [30] *Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 .* **Zhang Y, Chen C, Zhu S et al.** 2020. 2(8):123–124.
- [31] *Excrétion virale prolongée dans les selles de patients pédiatriques atteints de la maladie à coronavirus 2019.* **Xing YH, Ni W, Wu Q, Li WJ, Li GJ, Wang WD, Tong JN, Song XF, Wing-Kin Wong G, Xing QS.** s.l. : J Microbiol Immunol Infect, 2020. 53(3):473-480.
- [32] *Osong public health and research perspectives 2020.* **Kim JM, Kim HM, Lee EJ, Jo HJ, Yoon Y, Lee NJ et al.** s.l. : Osong public health and research perspectives 2020. 11: 112-7.
- [33] *Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19.* **Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H et al.** s.l. : Emerg Infect Dis 2020, 2020. 26: 1920-2.
- [34] *Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease.* **Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M et al.** s.l. : The British journal of ophthalmology 2020. 104: 748-51.
- [35] *Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China.* **Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L et al.** s.l. : AMA ophthalmology 2020, 2020. 138: 575-8.
- [36] *Caractéristiques cliniques et issues obstétricales et néonatales des patientes enceintes atteintes de COVID-19 à Wuhan, Chine : étude rétrospective, monocentrique et descriptive.* **Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, Liu Y, Xiao J, Liu H, Deng D, Chen S, Zeng W, Feng L, Wu J.** s.l. : Lancet Infect Dis, 2020. 20(5) : 559-564.

- [37] *Absence de transmission verticale du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, Chine.* **Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, et al.** 2020. 395:809–15. 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- [38] *Caractéristiques cliniques et résultats des tests de sperme chez les hommes atteints de la maladie à coronavirus 2019.* **Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S.** s.l. : JAMA Netw Open, 2020. 3(5) : e208292.
- [39] *Absence of SARS-CoV-2 in Semen of a COVID19 Patient Cohort.* **Guo L, Zhao S, Li W, Wang Y, Li L, Jiang S et al.** s.l. : Andrology , 2020. doi 10.1111/andr.12848.
- [40] *Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.* **Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G et a.** s.l. : Jama , 2020. 323: 1843-4.
- [41] *SARSCoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission.* **Corman VM, Rabenau HF, Adams O, Oberle D, Funk MB, Keller-Stanislawski B et al.** s.l. : Transfusion 2020. 60: 1119-22.
- [42] *SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens.* **Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Chen D, Lei Z et al.** s.l. : Journal of medical virology 2020. doi 10.1002/jmv.25936.
- [43] *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.* **Ann Intern Me. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al.** s.l. : Ann Intern Med. , 2020. ;172(9):577-82.
- [44] **RISQUE DE COVID-19 SÉVÈRE ET DE DÉCÈS : LES RÉSULTATS D'UNE VASTE ÉTUDE DE COHORTE FRANÇAISE.** **VIDAL.** [En ligne] 10 Février 2021. <https://www.vidal.fr/actualites/26615-risque-de-covid-19-severe-et-de-deces-les-resultats-d-une-vaste-etude-de-cohorte-francaise.html>.
- [45] *COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages.* **V. Bonny, a,1 A. Maillard,b,1 C. Mousseaux,c,1 L. Plaçais,d,1 et Q. Richiere,*,1.** s.l. : Rev Med Interne, 2020. 32507520.

- [46] *Occurrence et potentiel de transmission des infections asymptomatiques et présymptomatiques au SRAS-CoV-2 : une revue systématique et une méta-analyse vivantes.* **Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al.** s.l. : Plos medecine, 2020.
- [47] *. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel.* **Team, The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology.** 2020. 41(2):145-51.
- [48] OMS. COVID-19 prise en charge clinique : orientations évolutives; 2021. OMS. [En ligne] 19 Mai 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339920/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- [49] *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.* . **Plaçais L, Richier Q.** s.l. : Rev Med Interne , 2020.
- [50] *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.* **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L et al.** s.l. : N Engl J Med, 2020. ;382(18):1708-1720 .
- [51] *.Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild- to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study article11.* **Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Sisti DR, Horoi M, Le Bon SD et al.** s.l. : Eur Arch Otorhinolaryngol, 2020 Apr . 6:1-11.
- [52] *Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19.* **Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, et al.** s.l. : JAMA Otolaryngol Head NeckSurg. 2020:1 .
- [53] *. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2.* **Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H.** s.l. : Gastroenterology, 2020. 158(6):1831-1833.e3.

- [54] *Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study.* **Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al.** s.l. : Am J Gastroenterol, 2020. doi:10.14309/ajg.0000000000000620.
- [55] *Covid-19 and the digestive system.* **Wong SH, Lui RN, Sung JJ.** s.l. : J Gastroenterol Hepatol, 2020. jgh.15047.
- [56] *Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission.* **Tian Y, Rong L, Nian W, He Y.** s.l. : Aliment Pharmacol Ther. 51(9):843.
- [57] *Covid-19 and the Digestive System: Covid-19 and the Digestive System.* *J Gastroenterol Hepatol.* [En ligne] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.15047>.
- [58] Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* [En ligne] 2020. <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.14470>.
- [59] *SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes.* **Lamers MM, Beumer, Jvan der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI et al.** s.l. : science, 2020. eabc1669 .
- [60] *Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1er avril 2020.* . **El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait-Brit A, Ammour O, El-Hangouch J, et al.** s.l. : Ann Cardiol Angeiol (Paris) , 2020.
- [61] *Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.* . **Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q., et al.** s.l. : JAMA Neurol, 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. .
- [62] *COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features.* . **Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B.** s.l. : Radiology, 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201187. .

- [63] *Acute myelitis after SARS-Cov2 infection: case report.* **Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie Shuke et al.** 2020.
- [64] *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.* **Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J., Gong F., Han Y, et al.** s.l. : Lancet, 2020. 395 (10233): 507-513. .
- [65] *Guillain-Barré syndrome associated with SARSCov-2 infection: causality or coincidence?* **Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S.** s.l. : Lancet Neurology , 2020. 19: 383-384 .
- [66] **Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S.** s.l. : Lancet Neurology, 2020. 19: 383-384.
- [67] *. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China.* **Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al.** s.l. : JAMA Neurol . 2020:10 .
- [68] *The neuroinvasive potential of SARSCoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients.* **Li YC, Bai WZ, Hashikawa T.** s.l. : J Med Virol. 2020 : 10 .
- [69] A public health emergency of international concern over the global outbreak of novel coronavirus declared by WHO. [En ligne]
<https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirec>.
- [70] *Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients .* **Cheng Y, Luo R, Wang K, Meng Z, Wang Z, Dong L, et al.** s.l. : Med Rxiv, 2020. 02.18.20023242. .
- [71] *Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients.* **Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al.** s.l. : medRxiv , 2020. 20021212. Accessed .
- [72] *Cutaneous manifestations in COVID19: a first perspectiv.* **Recalcatis.** s.l. : J Eur Acad Dermatol Venerol, 2020. 10.1111/jdv.16387 .

- [73] *Charac teristic s of Ocular Finding s of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China.* **Wu P, Duan F, Luo C.** s.l. : JAMA Ophthalmol , 2020 . doi:10.1001/ jamaophthalmol.2020.1291 .
- [74] *Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus-2: A Narrative Review.* **Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al.** s.l. : Ann Intern Med , 13 avr 2020 .
- [75] WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng. *OMS.* [En ligne] 09 avril 2020. <https://apps.who.int/>.
- [76] docceclie . [En ligne] Edimark. <https://www.docdeclie.fr/planches/prelevement-nasopharynge>.
- [77] *Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes.* **Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al.** s.l. : Emerg Microbes Infect , 2020. 9 : 386-9.
- [78] *Isothermal SARS-CoV-2 diagnostics: tools for enabling distributed pandemic testing as a means of supporting safe reopenings.* **Khan P, Aufdembrink LM, Engelhart AE.** s.l. : ACS Synth Biol , 2020. 9 : 2861-80.
- [79] Avis n° 2020.0020/AC/SEAP du 6 mars 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l’inscription sur la LAP mentionnée à l’article L. 162-1-7 du CSS, de la détection du génome du coronavirus Sars-CoV-2 par technique de transcription inverse suivi. *HAS.* [En ligne] 2020. http://www.has-sante.fr/jcms/p_3161218/fr/avis-n2020-0020/ac/seap-du-6-mars-2020-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-de-la-detection-du-genome-du-coronavirus-sars-cov-2-par-technique-de-transcrip.
- [80] *Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.* **Corman V.M., Landt O., Kaiser M.** s.l. : Euro Surveill, 2020. 25(3):2000045.
- [81] . WHO.int. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (Covid-19) in suspected human cases: interim guidance. *Health Organization.* [En ligne] 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>.

- [82] *Isothermal SARS-CoV-2 diagnostics: tools for enabling distributed pandemic testing as a means of supporting safe reopenings.* **Khan P, Aufdembrink LM, Engelhart AE.** s.l. : ACS Synth Biol , 2020. 9 : 2861-80.
- [83] *Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak.* **Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z.** s.l. : Journal of Medical Virology, 2020.
- [84] *PCR inhibitors - occurrence, properties and removal.* **chrader C., Schielke A., Ellerbroek L., Johne R.** s.l. : J Appl Microbiol. 113(5):1014–1026.
- [85] *Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of Sars-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs.* **Lambert-Niclot S., Cuffel A., Le Pape S.** s.l. : J Clin Microbiol, 2020. 58(8):e00977–e00980.
- [86] Principes du test antigénique anti SARS-CoV-2. *virologie pour tous.* [En ligne] <https://viropourtous.ch/principes-du-test-antigenique-anti-sars-cov-2/>.
- [87] *Clin Infect Dis; 2020. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (Covid-19).* **Guo L., Ren L., Yang S.** 2020. ciaa310.
- [88] *Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19 .* **Hantz, Sébastien.** s.l. : Rev Francoph Lab, 2020. 33163104.
- [89] *Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie Covid-19. Rapport d'évaluation.* **santé., Saint-Denis-La-Plaine. Haute Autorité de.** s.l. : HAS, . 1er mai 2020.
- [90] *Evaluation of enzyme-linked immunoassay and colloidal gold-immunochromatographic assay kit for detection of novel Coronavirus (SARS-Cov-2) causing an outbreak of pneumonia (COVID-19).* **Xiang J, Yan M, Li H, Liu T, Lin C, Huang S, et al.** s.l. : medRxiv.
- [91] *Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19.* **B. POZZETTO1, 2, M. DELOLME1, J. RIGAILL1,2, M. LLERES-VADEBOIN1,.** s.l. : Revue de Biologie Médicale, 2021.

- [92] *Diagnostic biologique de l'infection à Sars-CoV-2 : stratégies et interprétation des résultats.* **Hantz, Sébastien.** s.l. : Rev Francoph Lab., 2020. 33163104.
- [93] *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.* **L. Plaçais a, 1 et Q. Richier b, 1.,** s.l. : Rév Med Interne, 2020. 32334862.
- [94] *Time course of lung changes on Chest CT during recovery from 2019 novel Coronavirus (COVID-19) pneumonia.* **Pan F., Ye T., Sun P., Gui S., Liang B., Li L.** s.l. : Radiology, 2020. 2020:200370.
- [95] [En ligne] https://has-sante.fr/jcms/p_3178626/fr/reponse-rapide-dans-le-cadre-du-covid-19-indications-du-scanner-thoracique.
- [96] *Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) : a systematic review of imaging findings in 919 patients.* **Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S.,** s.l. : Am J Roentgenol , 2020. 215:87-93.
- [97] *Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID19).* **Pan F, Ye T, Sun P, et al.** s.l. : Radiology , 2020. ;295:715-21.
- [98] *Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.* **Ai T., Yang Z., Hou H., Zhan C., Chen C., Lv W.** s.l. : Radiology, 2020. 2020:200642.
- [99] *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients.* **Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A.** s.l. : Am J Roentgenol. 2020:1–7. DOI : 10.2214/AJR.20.23034..
- [100] *Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19.* **Yang R., Li X., Liu H., Zhen Y., Zhang X., Xiong Q.** s.l. : Radiol Cardiothorac Imaging, 2020. 2(2):e200047.
- [101] [En ligne] <http://ebulletin.radiologie.fr/covid19>.

- [102] *Imagerie de la pneumonie COVID-19.* **B. Lodé, a C. Jalaber, b T. Orce, a T. Morcet-Delattre, a N. Crespin, a S. Voisin, a F. Billard, a S. Luzi, a T. Lapotre, a, d P.-A. Lentz, a M.-P. Revel, c et M. Lederlina, d, ***. s.l. : Journal D'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle., 2020. DOI : 10.1016/j.jidi.2020.04.011.
- [103] *COVID-19: Characteristics and Therapeutics.* **Agarwal, Rameswari Chilamakuri and Saurabh.** s.l. : Cells, 2021. 33494237.
- [104] *Caractéristiques du SARS-CoV-2 et du COVID-19.* **Ben Hu, # 1 Hua Guo , # 1, 2 Peng Zhou , 1 et Zheng-Li Shi 1.** s.l. : Nat Rev Microbiol, 2020. 33024307.
- [105] Avis du 5 mars 2020 du Haut Comité de santé publique sur la prise en charge des cas confirmés d'infection au virus SARS-CoV-2. *HCSP.* [En ligne] <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771>.
- [106] *TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE LORS D'UNE INFECTION PAR LE CORONAVIRUS (COVID-19) ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE.* **Sophie Susen, Charles Ambroise Tacquard, Alexandre Godon, Alexandre Mansour, Delphine Garrigue, Philippe Nguyen, Anne Godier, Pierre Albaladejo, Yves Gruel, Pour le GIHP et le GFHT.** 2020.
- [107] [En ligne] <https://www.sante.gov.ma/Pages/activites.aspx?activiteID=336>.
- [108] [En ligne] <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks..>
- [109] *Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions.* **Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen HL, Chan MCW et al.** s.l. : Lancet Microbe 2020. 1: E10.
- [110] *Syndrome post-COVID : incidence, spectre clinique et défis pour les professionnels des soins de santé primaires.* **Androula Pavli, a Maria Theodoridou , b et Helena C. Maltezou c.** s.l. : Elsevier Public Health Emergency Collection , 2021. 33962805.

- [111] In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. *World*. [En ligne] 2021. <https://reliefweb.int/report/world/wakepandemic-preparing-long-covid-policy-brief-39>.
- [112] Haute Autorité de santé. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte. *Diagnostic et prise en charge*. [En ligne] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202102/20rr430_covid_19_symptomes_prolonges_post_cd.pdf.
- [113] *Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study*. **Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, Sorbets E, et al.** s.l. : study. *J Infect*, févr 2021. 82(2):e1-4.
- [114] *Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline*. **Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline.** s.l. : BMJ, 22 janv 202. n136.
- [115] *Long COVID and chronic COVID syndromes*. **Virol, J Med.** 9 oct 2020.
- [116] *Définir les symptômes post-COVID (post-aigu COVID, long COVID, persistant post-COVID) : une classification intégrative*. **César Fernández-de-las-Peñas, 1, * Domingo Palacios-Ceña, 1, * Víctor Gómez-Mayordomo, 2 María L. Cuadrado, 2, 3 et Lidiane L. Florencio 1.** s.l. : *Int J Environ Res Santé Publique.*, 2021. 33807869.
- [117] *Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population*. **Cirulli ET, Schiabor Barrett KM, Riffle S, Bolze A, Neveux I, Dabe S, et al.** 2020. 20208702.
- [118] *Persistent symptoms 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study*. **Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G.** s.l. : *Thorax*, 2020. thoraxjnl-2020-216377.

- [119] *Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?* . **Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al.** s.l. : ERJ Open Res., 2020. 6(4):00542-2020.
- [120] *Long COVID in the Faroe Islands - a longitudinal study among non-hospitalized patients.* **Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, á Steig B, Gaini S, et al.** s.l. : Clinical Infectious Diseases, 30 nov 2020. ciaa1792..
- [121] *Attributes and predictors of long COVID.* **Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al.** s.l. : Nat Med, 2021. 27(4):626–631.
- [122] *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study.* **Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al.** s.l. : The LancetThe Lancet, 2021. 397(10270):220-32.
- [123] *Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation.* **Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al.** s.l. : J Med Virol, 2021. 93(2):1013-22.
- [124] Covid-19 : symptômes persistants. *HCSP.* [En ligne] <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1037>.
- [125] *Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID.* **Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al.** s.l. : Thorax, 2021. 76(4):396–398.
- [126] « *COVID long* » : *une opportunité pour approcher la complexité des syndromes fonctionnels post-infectieux.* **P. Cathébras, * J. Goutte, B. Gramont, et M. Killian.** s.l. : Rev Med Interne, 2021. 34127310.
- [127] *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study.* **Huang C, Huang L, Wang Y.** s.l. : Lancet, 2021. 397:220–232.
- [128] *Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19.* **Simani L, Ramezani M, Darazam IA.** s.l. : J Neuroviro, 2021. 27:154–159.

- [129] *Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA.* **Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ.** s.l. : Lancet Psychiatry, févr 2021. 8(2):130-40.
- [130] *Psychological and neuropsychiatric implications of COVID-19.* **Mukaetova-Ladinska EB, Kronenberg G.** s.l. : Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc, 22 nov 2020.
- [131] *Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge.* **Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al.** s.l. : Eur Respir J., 2020. 55(6).
- [132] *Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection.* **Frija-Masson J, Debray M-P, Gilbert M, Lescure F-X, Travert F, Borie R, et al.** s.l. : Eur Respir J, août 2020. 56(2).
- [133] *Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase.* **Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al.** s.l. : Respir Res, 2020. 21(1):163.
- [134] *The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study.* **Liu D, Zhang W, Pan F, Li L, Yang L, Zheng D, et al.** s.l. : Respir Res. 21(1):125.
- [135] *Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery.* **Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, Li Q-Q, Xie H, Xu Q-F, et al.** s.l. : EClinicalMedicine, 2020. 25:100463.
- [136] *High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months after Hospital Discharge in Mechanically Ventilated Survivors of COVID-19.* **van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, van Bussel BCT, van de Poll MCG, Simons SO, et al.** s.l. : Am J Respir Crit Care Med, 2021. van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, van Bussel BCT, van de Poll MCG, Simons SO, et al.

- [137] *Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge.* **Blanco J-R, Cobos-Ceballos M-J, Navarro F, Sanjoaquin I, Arnaiz de Las Revillas F, Bernal E, et al.** s.l. : Clin Microbiol Infect, 2021.
- [138] *Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors?* **Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, Mangin L, Bancal C, d'Ortho M-P, et al.** s.l. : Front Physiol, 2020. 11:614590.
- [139] *High Prevalence of Pulmonary Sequelae at 3 Months after Hospital Discharge in Mechanically Ventilated Survivors of COVID-19.* **van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, van Bussel BCT, van de Poll MCG, Simons SO, et al.** s.l. : Am J Respir Crit Care Med., 1 févr 2021. 203(3):371-4.
- [140] *Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19.* **Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al.** s.l. : Eur Respir J, 2021.
- [141] *Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact.* [En ligne] Infectious Diseases (except HIV/AIDS), 2020 déc. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.12.24.20248802> .
- [142] *More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* **Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al.** s.l. : Infectious Diseases, 2021.
- [143] *Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study.* **Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al.** s.l. : BMJ, 31 mars 2021. n693.
- [144] *Late conditions diagnosed 1–4 months following an initial COVID-19 encounter: a matched cohort study using inpatient and outpatient administrative data — United States, March 1–June 30.* **Chevinsky JR, Tao G, Lavery AM, Kukielka EA, Click ES, Malec D, et al.** s.l. : Clinical Infectious Diseases, 28 avr 2021. ciab338.

- [145] *More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.* **Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al.** s.l. : Infectious Diseases (except HIV/AIDS, More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.
- [146] *Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences.* **von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R.** s.l. : ACS Chem Neurosci, 7 oct 2020. 11(19):2944-61..
- [147] *Comment to the article « Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study ».* **Passali GC, Bentivoglio AR.** s.l. : Eur Arch Otorhinolaryngol, 2020. 277(8):2391-2.
- [148] *Managing long covid: don't overlook olfactory dysfunction.* **Hopkins C, Burges Watson DL, Kelly C, Leary V, Smith BC.** s.l. : BMJ. 370:m3736.
- [149] *Neurological associations of COVID-19.* **Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al.** s.l. : Lancet Neurol, sept 2020. 19(9):767-83..
- [150] *Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry.* **Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al.** s.l. : Clin Microbiol Infect, 13 nov 2020.
- [151] *Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy.* **Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C, et a.** s.l. : Neurology, 18 août 2020. 95(7):e910-20..
- [152] *Muscle strength and physical performance in patients without previous disabilities recovering from COVID-19 pneumonia.* **Paneroni M, et a.** s.l. : Am J Phys Med Rehabi, 2020. 100:105-9.
- [153] *Long covid: doctors call for research and surveillance to capture disease.* **J, Wise.** s.l. : BMJ, 2020. 370:m3586.

- [154] *Syndrome post-COVID : incidence, spectre clinique et défis pour les professionnels des soins de santé primaires. Syndrome post-COVID : incidence, spectre clinique et défis pour les professionnels des soins de santé primaires.* s.l. : Arch Med Res, 2021. 33962805.
- [155] *Post-acute COVID-19 syndrome.* Ibandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. s.l. : Nat Med, avr 2021. 27(4):601-15.
- [156] *Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection.* Townsend L, et al. s.l. : PLoS ONE, 2020. 15:e0240784..
- [157] *Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria.* A, Raveendran. s.l. : Diabetes Metab. Syndr., 2020. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.025.
- [158] Déclaration commune : Feuille de route pour la reprise de la chirurgie électorive après la pandémie de COVID-19. . *American Society of Anesthesiologists.* [En ligne] [mis à jour le 17 avril 2020 ; cité le 15 avril 2021]. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2020/04/joint-statement-on-elective-surgery-after-covid-19-pandemic>.
- [159] *Préparer les patients précédemment positifs pour COVID-19 à une chirurgie électorive : un cadre pour l'évaluation préopératoire.* Naomi Bui, 1 Mareli Coetzer , 2 Katie J. Schenning , 1 et Avital Y. O'Glasser 2auteur correspondant. s.l. : Perioper Med (Londres). , 7 janvier 2021. 33407898.
- [160] HAS. [En ligne] 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237458/fr/covid-19-diagnostiquer-et-prendre-en-charge-les-adultes-presentant-des-symptomes-prolonges.
- [161] CDC. [En ligne] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>.
- [162] *Réponses en anticorps au SRAS-CoV-2 chez les patients atteints d'une nouvelle maladie à coronavirus 2019.* Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. s.l. : Maladies infectieuses cliniques, 2020.

- [163] Préconisations pour l'adaptation de l'offre de soins en anesthésie-réanimation dans le contexte de pandémie de COVID-19. *SFAR*. [En ligne] <https://sfar.org/preconisations-pour-ladaptation-de-loffre-de-soins-en-anesthesie-reanimation-dans-le-contexte-de-pandemie-de-covid-19/>.
- [164] *Chirurgie du cancer pendant COVID-19*.
- [165] *Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study*. **COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative**. s.l. : Anaesthesia , 2021; Mar 09. Epub ahead of print.
- [166] ASA and APSF Joint Statement on Elective Surgery and Anesthesia for Patients after COVID-19 Infection. [En ligne] December 08, 2020. <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2020/12/asa-and-apsf-joint-statement-on-elective-surgery-and-anesthesia-for-patients-after-covid-19-infection>.
- [167] *Stratégie pour la pratique de la chirurgie digestive et oncologique en situation d'épidémie de COVID-19*. **J.-J. Tuech, a,b,* A. Gangloff,c F. Di Fiore,b,c P. Michel,b,c C. Brigand,d K. Slim,e M. Pocard,f,g et L. Schwarza,b****J.-J. Tuech,a,b,* A. Gangloff,c F. Di Fiore,b,c P. Michel,b,c C. Brigand,d K. Slim,e M. Pocard,f,g et L. Schwarza,b**. s.l. : J Chir Visc, 2020. 32834885.

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.





بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ❖ بأن أكرس حياتي لمخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير و شرف في جاعلا صحة مريضى هد في الأول.
- ❖ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ❖ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ❖ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ❖ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاى بدون أى اعتبار دينى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى.
- ❖ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ❖ وأن لا أستعمل معلوماى الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ❖ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 425

سنة: 2021

الرعاية الجراحية المخططة لمرضى كوفيد 19 المتعافين: دراسة مستقبلية مع مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2021//

من طرف

السيدة حلى الحولي

المولودة في 28 يناير 1996 بالقصرين

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: جراحة؛ ما بعد كوفيد 19؛ تأخير؛ مضاعفات

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس ومشرف

السيد خليل أبو العلاء
أستاذ في الإنعاش والتخدير

عضوة

السيدة عزيزة بنطلحة
أستاذة مبرزة في الإنعاش والتخدير

عضو

السيد حكيم الكاوي
أستاذ مبرز في الجراحة العامة

عضو

السيد عبد الحميد جعفري
أستاذ مساعد في الإنعاش والتخدير