



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



Année: 2020

Thèse N°: 417

Troubles hemaTologiques et covid - 19

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Ali FARISSI

Né le 08 Juillet 1995 à Fès

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés: Covid-19; SARS-Cov 2; Pandémie; Hématologie; Coagulation

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Mona NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



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 Estudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- [Doyen de FMPO](#)
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

*** Enseignants Militaires**

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
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**

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
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
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

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

*** Enseignants Militaires**

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. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. 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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

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 Lamy
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

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
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne ***Directeur ERSSM***
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOU MAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

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

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

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid *
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 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

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
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
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

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

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

*** Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2016**

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

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*** Enseignants Militaires**



DEDICACES



الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات والحمد لله الذي فتح لنا بابا من أبواب العلم،
اللهم آتنا في الدنيا حسنة وفي الآخرة حسنة وقنا عذاب النار

الى سيدي ومولاي رسول الله صلى الله عليه وسلم،

قال تعالى " وإنك لعلی خلق عظیم " سورة القلم الآية 4.

فضلك يا حبيبي يا رسول الله على الكون كله، فأنت رحمة للعالمين، اللهم أحينا
على سنته وأمتنا عليها

إلى والدي أبي وحببي الحاج السرخيني فارسي، الكلمات غير كافية لأعبر عن
مستوى الامتنان الذي أمتن إليك. كنت أنا وإخوتي أولية الأولويات عندك، تعلمت
منك روح العمل وحب العلم والإيمان وبأن الخير دائماً فيما يختاره الله، فأسأل الله
عز وجل أن يبارك لنا في عمرك وفي صحتك وأن يجعلنا عند حسن ظنك

إلى أُمي العزيزة الحاجة وفاء الشرايبي، أنت من عاشت معي دراستي بأفراحها وأتاعبها،
أنت التي أيقظتني أيام التهيئة للامتحانات، أنت روعي وروح بيتنا.
اللهم بارك لي في عمرك وصحتك والله يحفظك من كل شر.

إلى إخوتي أحمد فارسي و نوفل فارسي، تشاركنا كل مراحل الحياة مجتمعين
أحبكم كثيرا وأتمنى ان يبارك لنا الله في مستقبلنا وأسرنا وأن يهدينا فيما
يحب ويرضاه.

إلى جدتي للا فاطمة العراقي اللهم احفظها بحفظك وبارك لها في صحتها.
إلى جدتي زهور العيساوية رحمة الله عليها والتي أحببني قبل ومن دون أن تراني
وانا كذلك وإلى جدي الحاج أحمد بن السرغيني العياشي اللهم تغمدهم في
رحمتك.

إلى جدي إدريس الشرايبي، اللهم اغفر له وارحمه واجعله من أهل الجنة



REMERCIEMENTS



إلى أستاذي سرار عز العرب، تشرفت في السنة الثالثة بمعرفتكم كأستاذ
وكمعالم يوصل العلم كالكنز بتواضع وبتفان.

والآن أتشرف بكونكم مؤطري وأشكركم على تفاعلهم القوي وسهولة
التواصل معكم ومساعدتي ومساندتي في هاته المرحلة
أطلب من الله أن يحفظكم وأن يبارك لكم في أسرتكم وأن يمدكم بالمزيد من
العطاء والتألق.
والله يجازيكم بألف خير.

الى الأستاذة بنكيران سعاد رئيسة لجنة الأطروحة:

أشكركم على قبول ترأس هذه اللجنة، فإنه لشرف لي أن تتأه أستاذة مشهود لها
بالعلم والكفاءة .

مرة واحدة كانت كافية لأرى كيف تتعاملون مع الطلبة باحترافية الأستاذة
الكبار وبروح الأم التي تريد الخير لأبنائها.

إلى الأستاذة نبيه منى :

تشرفت بأن تكوني في هذه اللجنة وأنتم الأستاذة المعروفة بالأمانة والكفاءة.

وأشكركم على إصراركم على اختيار اليوم المناسب لكي تتمكنوا من

الحضور

فشكرا جزيلا والله يجازيكم عنا خير الجزاء.

إلى أستاذي الجعايدي أنس:

تفضلتم بقبول تشريفي ضمن اللجنة الخاصة بمناقشة دكتورتي دون تردد.
وأنتم معروفون بجديتكم وكفاءتكم، فأشكركم كل الشكر على
مجهوداتكم وأسأل الله تعالى أن يبارك لكم في علمكم وعملكم.

الى أستاذي عبد الحفيظ لهلايدي،

تشرفت بالتعرف عليكم وعلى عائلتكم الكريمة فتعلمت بأن التواضع والعلم
والعمل والأخلاق هم صفات الطبيب الحكيم الناجح وأن الوقوف مع الناس
المحتاجين هو واجب علينا كأطباء.

الى الأستاذ محمد تابت والأستاذة سلمى هدام، لا يمكنني التعبير عن مدى اعتزازي
وشرفي بمعرفتي لكم،

ويكفيني أن أقول إنني أشعرفي منزلكم بوجودي في منزلي

أشكر إخوتي الكبار في جمعية الحياة: المهندسين مهدي التهامي و أمين رفلة و
مصطفى نافع، و الدكاترة : أمين العقاوي و أمين المجهد و الأستاذة فاطمة
الحسوني ، و سلمى الحسني.

أخص بالشكر الطبيب ياسين أفقيير أعتبرك أخي الأكبر، فأنت الطبيب الكريم و
الحكيم الله يبارك فيك و في أسرته الكريمة.

أريد أن أشكر إخوتي الدكاترة اللذان شاركوني هذا المشوار في كلية الطب:
فهد الألوسي أشكرك على مساندتي وعلى كونك سندا رغم كل الظروف
عبد الإله بولنوار فأنت الصديق وقت الضيق و وقت الرخاء.
الله يحفظكم والله يحفظ العائلات ديا لكم من كل سوء.

الى كل فريق medactu.com:

عبد الإله بولنوار، فهد و حنان الألوسي، مصطفى نافع، نورة الرياضي، ريم الصادقي
،مها و مروان العوادي، ريم الأبيض، صوفيا بناني، وجدان أبيشو، و كل من ساهم في
هذا المشروع.

جزاكم الله خيرا

أعتذر عن كل من له الفضل علينا ونسيت ذكره.



Liste des abréviations



Abréviations

ACE2R	: Récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
CE	: Cellules endothéliales
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
Covid-19	: Coronavirus disease 2019
CRP	: C reactive protein : protéine C reactive
EPI	: Équipement de protection individuel.
FDP	: <i>PDF</i> : produits de dégradation de la fibrine.
IC	: Indice de confiance
IG	: Immunoglobulines
IL	: Interleukine ;
L'ACE 2	: Angiotensin-converting enzyme 2= Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
LYM%	: Pourcentage de lymphocytes sanguins
Lymphocytes to C reactive Proteine Ratio	: Rapport lymphocytes sur la CRP
MERS	: Middle east respiratory syndrom = syndrome respiratoire du Moyen-Orient.
NFS	: Numération formule sanguine
NLR	: (rapport neutrophiles/ lymphocytes)
OMS	: Organisation mondiale de la santé

OR	: Odds ratio= rapport de cotes
PCR	: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction.
<i>PDF</i>	: Produits de dégradation de la fibrine
<i>RBC</i>	: <i>Red Blood Cell</i> =globule rouge;
RBD	: Receptor Binding Domain
SARS	: Severe acute respiratory syndrom coronavirus.
SARS-Cov-2	: Severe acute respiratory syndrom coronavirus 2.
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigue
TCA	: Temps de céphaline et activateur
<i>TLM</i>	: Temps-LYM% Model
TP	: Taux de Prothrombine



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Taxonomie du coronavirus humain de l'ECDC à partir de l' international Committee on Taxonomy and viruses (ICTV)	6
Figure 2 : montrant une représentation de la structure externe et interne des coronavirus.	7
Figure 3: montrant les étapes de pénétration et de réplication du SARS-Cov 2. Réalisé par Rohan Bir Singh, MD et Al	9
Figure 4 : L'évolution épidémique de la maladie au niveau Mondial schématisé sur ce graphique de l'OMS	11
Figure 5: Poster communicatif réalisé par le ministère de la santé sur l'évolution épidémique montrant : le nombre de cas exclu par RT-PCR, le nombre de cas confirmés, le nombre de cas guéris, et le nombre de décès	12
Figure 6 : montrant la similitude des séquences entre le SARS-Cov 2 et les séquences de coronavirus chez le pangolin, le civet et la chauve-souris.	14
Figure 7 : montre l'évolution du nombre de contaminations au Maroc (fichier original modifié pour montrer l'impact du levée du confinement).....	16
Figure 8 : Courbe 2 : évolution du nombre de nouveaux cas par jour au Maroc, avec les dates de la levée du confinement	16
Figure 9: Schématisation de l'interface vaisseau-tissu pulmonaire à l'état normal et dans la COVID-19,.....	29
Figure 10 : Mécanisme possible du syndrome de libération des cytokines et de la coagulation intravasculaire disséminée chez les patients COVID-19 sévères.....	31
Figure 11 : la voie la plus probables de la symptomatologie respiratoire commune pour la Covid-19, la voie des sept symptômes les plus fréquents pour la Covid-19.	34
Figure 12: Association entre les symptômes et l'infection (positivité du test RT-PCR) par le SARS-CoV-2 dans 15 638 participants au Royaume-Uni et 2 763 participants aux États-Unis qui ont été testés par RT-PCR pour la prédiction dans l'ensemble de test britannique (b) et l'ensemble de validation américain (c) du risque d'un test positif pour le SARS-CoV-2, en utilisant les symptômes et caractéristiques auto-déclarés suivants: toux persistante, fatigue , saut de repas, perte d'odorat et de goût, le sexe et l'âge. Les valeurs de l'AUC=ASC=Aire sous la courbe, de la sensibilité (SE), de la spécificité (SP), de la valeur prédictive positive (PPV =VPP) et de la valeur prédictive négative (VPN= NPV) sont indiquées.	38

Figure 13: photographie d’une éruption morbiliforme .	43
Figure 14 : photographie d’une éruption purpurique.	43
Figure 15 : Facteurs de risque, de complications cardiovasculaires et séquelles secondaires, possible lors de la Covid-19	46
Figure 16 : Schéma montrant les différents facteurs des troubles du rythme cardiaque. (38).	48
Figure 17 : Imagerie de deux cas sévères de Covid-19 à l’admission.	54
Figure 18 : Exemples actuels de techniques disponibles : PCR quantitative, PCR numérique à base de gouttelettes, PCR numérique à cristaux (cdPCR, cd= cristal digital), PCR en pont pour le séquençage de nouvelle génération et le séquençage de l'ARNm de cellules individuels.	59
Figure 19: Schéma montrant le principe des tests sérologiques dans le diagnostic de la Covid-19.	62
Figure 20: Nombre moyen de cellules pour chaque sous-population de lymphocytes chez les patients COVID-19 légers / modérés et sévères / critiques dans tous les articles. Chaque cercle plein représente le nombre moyen de cellules dans un article et la taille du cercle représente la taille relative de l'échantillon pour la moyenne. Les points de données appariés du même article sont connectés. La valeur moyenne du nombre de cellules dans tous les articles est également indiquée	76
Figure 21: Différences moyennes standardisées (DMS) entre les groupes de maladies “légères / modérées” et “sévéres / critiques”, avec un intervalle de confiance à 95% (IC à 95%), chez les patients atteints de COVID-19. Il existe un panel pour les lymphocytes totaux, ainsi que des panels pour chaque sous-population. Les DMS avec des résultats IC à gauche de la ligne verticale 0 indiquent une différence négative, c'est-à-dire que le nombre moyen dans le groupe sévère / critique était significativement inférieur à celui du groupe léger / modéré. Veuillez noter que la largeur des IC individuels est fonction de la taille de l'échantillon et de la variabilité rapportée dans chaque publication	78
Figure 22 : Les variations inter-quotidiennes de plusieurs éléments de la NFS chez les patients décédés.	80
Figure 23: montre l’établissement et la validation du modèle Time-LYM% (TLM) chez les patients atteints de la COVID-19.	83
Figure 24: Montre l’alltération des sous- populations lymphocytaires périphériques chez les patients cliniquement réactifs et non réactifs atteints de pneumonie COVID-19 avant (before T = avant Taitement) après 1 semaine de traitement (after T=après Traitement).	86

Figure 25: montrant l'algorithme de gestion de la pneumonie COVID-19 en prenant en compte deux paramètres : l'âge et le NLR (rapport neutrophiles/ lymphocytes)	89
Figure 26 : Une méta-analyse du NLR et LCR (lymphocyte-to-C-reactive protein Ratio) Chez le patient Atteint de la Covid-19 (72).	90
Figure 27: Graphique de la différence moyenne du nombre de plaquettes entre les patients atteint d'une forme sévère ou pas de la Covid-19.	95
Figure 28 : représente une forme d'onde de signature représentative d'un tracé TEG normal.	97
Figure 29 : Distribution des résultats de l'amplitude maximale du caillot (Maximal amplitud = MA) dans la population de patients.	100
Figure 30 : La figure 2 montre des tracés TEG typiques pour un patient atteint de la COVID-19 et un témoin sain.	101
Figure 31 : courbe caractéristique de l'opérateur récepteur pour D-Dimer pour prédire les décès, le point de coupure optimal identifié comme le point le plus proche du coin supérieur gauche est égal à 2,0 ng / ml	104
Figure 32 : Courbes de survie de Kaplan-Meier pour les niveaux de D-Dimères à l'admission.....	107

Liste des tableaux

Tableau I : Montrant la fréquence des symptômes rapportés par les patients comme symptôme initial dans le SARS.....	35
Tableau II : tableau montrant les signes cutanés de la Covid-19	42
Tableau III : Complications et manifestations neurologiques lors de la Covid-19 classées en atteinte centrale et périphérique.....	50
Tableau IV et V : montrant les recommandations radiologiques de la HAS (Haute autorité de la santé France)	65
Tableau VI : montrant le score CO-RADS avec les anomalies radiologiques correspondantes et la présomption de l'infection par Covid-19.	68
Tableau VII : montre les aspects typiques à la tomodensitométrie de la Covid-19.....	71
Tableau VIII : Les caractéristiques des études de recherches incluses.	93
Tableau IX : montre les résultats de la TEG ainsi que l'hémostase et d'autres résultats biochimiques.	98
Tableau X : présente les caractéristiques cliniques de base des patients, y compris l'âge, le sexe, les comorbidités et les résultats de laboratoire à l'admission.....	103
Tableau XI : Statistiques des tests de routine pour prédire la mortalité chez les patients atteints de la Covid-19. CI =IC=Interval de confiance.....	105
Tableau XII : Les principales cytokines liées à l'orage cytokiniques lors d'une infection à coronavirus.....	110
Tableau XIII : Modèles de symptômes, sécrétion de cytokines et lymphopénie à cellules T en fonction de la gravité des signes cliniques de la COVID-19.	110



Sommaire



1 Introduction	2
1.1 Objectif de cette thèse	2
1.2 Intérêt du sujet.....	2
1.3 Rappel historique	3
1.4 Classification et structure	5
1.5 La réplication et pathogenèse	8
1.6 Nomenclature.....	10
1.7 Évolution épidémique	10
1.8 Origine du SARS-CoV-2.....	12
1.9 La transmission	15
1.9.1 La contagiosité du virus	15
1.9.2 Modes de transmission	17
1.10 Résistance du virus dans le milieu extérieur.....	19
1.11 La durée de vie	22
2 Physiopathologie	24
2.1 L’Affinité du coronavirus pour certains tissus serait liée à l’importance de l’expression du récepteur l’ECA 2 et certains corécepteurs.....	24
2.2 COVID-19 : le système vasculaire libéré.....	25
2.3 L’orage cytokinique	30
2.3.1 Présentation : Le syndrome de libération des cytokines (SLC)	30
2.3.2 Physiopathologie.....	30

3 Diagnostic	33
3.1 Clinique	33
3.1.1 Les formes respiratoires	36
3.1.2 Les formes asymptomatiques et peu symptomatiques.....	36
3.1.3 Les signes Naso-buccaux	37
3.1.4 Les formes digestives	39
3.1.5 Les signes dermatologiques.....	41
3.1.6 Les signes Ophtalmologiques.....	44
3.1.7 Les signes cardiologiques et rythmiques.....	45
3.1.8 La piste de la vascularite	48
3.1.9 Les formes neurologiques	49
3.1.10 Les signes cliniques chez les enfants	51
3.2 Diagnostic virologique : Permet le diagnostic positif.....	55
3.2.1 Étape pré-analytique	55
3.2.2 Prélèvements.....	56
3.2.3 Acheminement	57
3.2.4 Étape analytique & Biologie moléculaire	57
3.2.4.1 L'amplification génomique	57
3.2.4.1.1 RT-PCR	57
3.2.4.1.2 RT-LAMP	60
3.2.4.2 Sérologies	61
3.2.4.2.1 Tests antigéniques	61

3.2.4.2.2 Tests sérologiques	61
3.3 Diagnostic Radiologique	64
3.3.1 Les indications actuelles de l'imagerie	65
3.3.2 Les lésions radiologiques	66
3.3.3 COVID-19 Reporting and Data System ou plus simplement CO-RADS:	67
4 Anomalies hématologiques lors de la COVID 19	74
4.1 Les leucocytes	74
4.1.1 Les lymphocytes	75
4.1.2 Les PNN (Polynucléaires Neutrophiles)	87
4.2 Les plaquettes.....	91
4.2.1 Analyse quantitative des plaquettes	91
4.2.2 Analyse qualitative des plaquettes	96
4.3 Le profil de la coagulation.....	102
4.3.1 Les D Dimères	103
4.3.2 Les cytokines et l'orage cytokinique	108
4.3.3 Le TP et le TCA.....	114
5 Conclusion.....	117
Résumés.....	118
Bibliographie.....	122



Introduction



1 Introduction

1.1 Objectif de cette thèse

Ce travail de thèse de médecine a pour objectif de dresser un(des) éventuel(s) profil(s) hématologique(s) associés à l'atteinte par la Covid-19 causée par le SARS-Cov-2 et son importance dans le pronostic et dans l'évaluation de la gravité.

Pour y parvenir nous allons commencer par un rappel de la Covid-19 dans son contexte, sa structure, en insistant sur la physiopathologie, et les différents paramètres cliniques, biologiques et radiologiques permettant de poser le diagnostic, et puis nous allons aborder notre question proprement dite et chercher les spécificités du bilan hématologique chez les patients atteints de la Covid-19.

1.2 Intérêt du sujet

La Covid-19 représente le sujet de l'année 2020, cette pandémie mondiale a non seulement bouleversé les systèmes de santé de par le monde mais aussi tous les autres secteurs vitaux.

Au Maroc le ministère de la santé a constitué une commission scientifique très tôt sur le sujet qui a pour but d'émettre les recommandations nationales dans la gestion de cette crise, Les examens biologiques pré thérapeutiques systématiques proposé par cette commission **(1)** comprennent au minimum pour les cas asymptomatiques ou bénin (Une numération formule sanguine NFS, urée, créatinine, CRP, transaminase, Glycémie à jeun) dans les stades ultérieurs seront demandé entre autre les D-Dimères, bilan de crase (TP, TCA) et d'autres examens biochimiques.

Nous pouvons voir l'importance de l'hématologie et à sa tête la numération formule sanguine, vue :

- La disponibilité et l'accessibilité de la plupart des analyses hématologiques.
- Les anomalies hématologiques qui ont été signalés dès l'apparition des premiers cas de la Covid-19

La connaissance d'un(des) éventuel(s) profil(s) hématologique(s) des patients atteints de la Covid-19 a été le sujet de plusieurs recherches retrospectives, prospectives, méta-analyses et revues de la littérature qui se sont tous intéressées à cette question. Nous allons revoir dans cette thèse, l'intérêt de ce profil hématologique dans le pronostic, l'évaluation de la gravité, et éventuellement dans le suivi.

1.3 Rappel historique

-Les coronavirus zoonotiques ont été découverts dans les années 1960. Depuis lors, les coronavirus pathogènes pour l'être humain ont été identifiés à partir de la découverte du SARS-CoV en 2002. Avec la détection récente du SARS-CoV-2 en 2019, il existe désormais sept coronavirus humains :

* Les espèces qui causent des maladies bénignes sont le 229E, OC43, NL63 et HKU1.

* Les espèces pathogènes sont SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2.
(2)

-En décembre 2019, plusieurs cas de pneumonies inexplicables surviennent concomitamment dans la ville de Wuhan, dans la Province du Hubei, 7ème ville chinoise, peuplée de 11 millions d'habitants. Le cluster

semble centré sur le South China Seafood Market, un vaste marché de fruits de mer et d'animaux vivants, les événements se sont rapidement succédés ensuite :

* **Le 30 décembre** un premier avis d'alerte avec des recommandations concernant la prise en charge de cette infection est émis par l'administration de Wuhan.

***Le 30 décembre** également La première mention de cette épidémie hors de Chine est publié à travers un Post sur la lettre d'information ProMED-MAIL.

*L'étiologie reste indéterminée, et la question d'une origine bactérienne (peste, legionellose), ou d'une infection virale (précédent SARS-CoV ou MERS) est posée.

->Le lendemain se tiendra un symposium urgent dans plusieurs hôpitaux de la ville de Wuhan à propos du traitement de cette pneumonie : le bureau régional de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est informé de 44 cas de pneumonies inexplicables, dont 11 patients dans un état grave.

*Par la suite des analyses montreront que le virus se propageait déjà ***depuis plusieurs semaines.***

***Le 1er janvier** : les autorités de Wuhan ferme le Sea Food Market pour des raisons sanitaires et le virus sera rapidement identifié comme appartenant à la famille des Coronaviridae, ayant plusieurs similitudes avec le virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS). **(3)**

1.4 Classification et structure

- Les Coronavirus appartiennent à :

- * L'ordre : Nidovirales.

- * La famille : Coronaviridae.

- * La sous-famille : Orthocoronavirinae.

-Parmi les quatre genres de coronavirus (a, b, g, d), les coronavirus de l'humain

(HCoV)sont classés sous :

- * **a-CoV** (HCoV-229E et NL63)

- * **b-CoV** (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoVOC43 et HCoV-HKU1).

-Le SARS-CoV-2 est un **b-CoV** et présente une relation étroite avec deux coronavirus dérivés de chauve-souris : *chauve-souris-SL-CoVZC45* et *chauve-souris-SL-CoVZXC21*.

-Son génome présente des *similitudes avec celle des Cov typiques. (4)*

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

❗ The human coronavirus are depicted in yellow and SARS-CoV-2 responsible for COVID-19 in red. Source: based on International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)

Figure 1: Taxonomie du coronavirus humain de l'ECDC à partir de l' international Committee on Taxonomy and viruses (ICTV) (5)

/La structure =

- Les coronavirus sont des virus :
 - * Sphériques de diamètre 125 nm, et enveloppés de pointes en forme de club sur la surface donnant la forme d'une couronne solaire.
 - * Dans la nucléocapside hélicoïdale et symétrique se trouve le grand *ARN positif*.
- Le génome coronaviral contient quatre protéines structurelles majeures :
 - + L'épine (S) Spike en anglais.
 - + La membrane (M).

- + L'enveloppe (E).
- +La protéine de nucléocapside (N).
- Toutes ses protéines sont codées à l'extrémité 3 ' du génome :
 - +La protéine S permet **l'attachement** du virus aux **récepteurs de surface de la cellule hôte**, ce qui entraîne une fusion et entrée virale ultérieure.
 - +La protéine M est la protéine la plus abondante et *définit la forme de l'enveloppe virale*.
 - +La protéine E est la plus petite des principales protéines structurelles et participe dans *l'assemblage viral et le bourgeonnement*.
 - +La protéine N est la seule qui se lie au génome ARN et est également impliqué dans l'assemblage viral et le bourgeonnement.

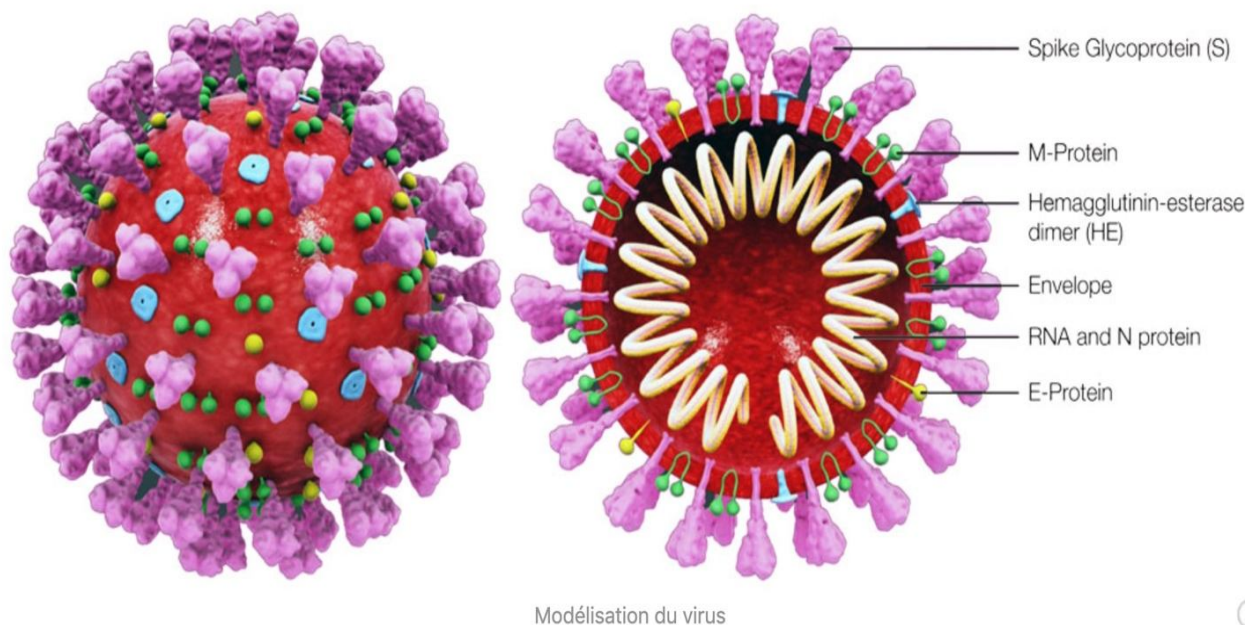


Figure 2 : montrant une représentation de la structure externe et interne des coronavirus.

1.5 La réplication et pathogenèse

- La Période d'incubation chez l'être humain est de 1<->14 jours et de 3<->7 jours en moyenne

-La multiplication du Sars-CoV-2 dans la cellule comporte des phases **d'attachement**, de **pénétration**, de **décapsidation** puis les **synthèses** : des acides nucléiques et des protéines.

- La réplication se déroule selon trois phases :

- * Précoce-immédiate

- * Immédiate

- * Tardive

-Ces synthèses permettent l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée.

-C'est ce cycle lytique qui se déroule dans les cellules respiratoires infectées par le virus.

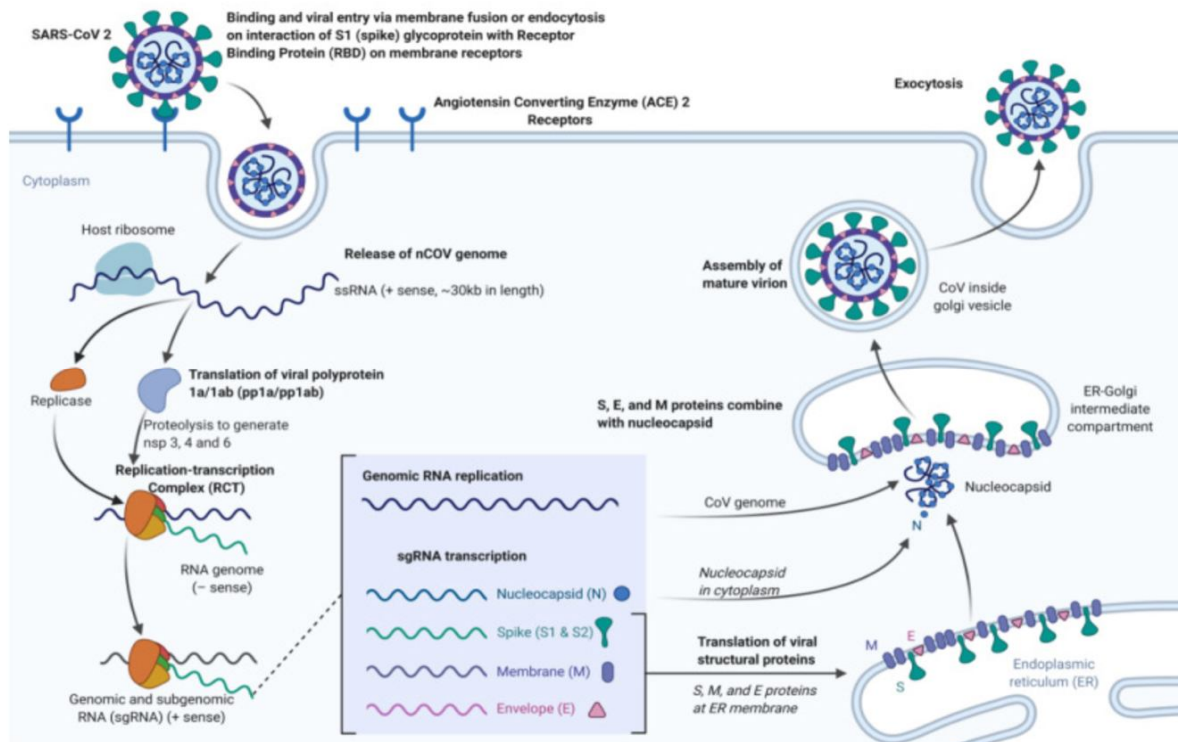


Figure 3: montrant les étapes de pénétration et de réplication du SARS-Cov 2. Réalisé par Rohan Bir Singh, MD et Al (6)

-Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la **protéine S virale** <-> **et le récepteur de l'ACE 2** (Angiotensin-converting enzyme 2) cellulaire de l'hôte.

-La protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles :

*La sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte

*La sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire, c'est le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte qui active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptad repeat 1 (HR1) et HR2. Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme.

-Le complexe réplication-transcription (RTC= replication and transcription complex) assure la réplication du génome, la synthèse des protéines.

-Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué.

- Formation de bourgeons, les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées. (7)

1.6 Nomenclature

Au début de l'épidémie on appelait le virus par nouveau coronavirus (2019-nCov) Le virus sera baptisé officiellement severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), tandis que la maladie qu'il engendre recevra le nom de la COVID-19 pour « Coronavirus disease 2019 ». (8)

1.7 Évolution épidémique

L'infection se propage rapidement en Chine :

*Le 30 janvier, l'OMS déclare l'infection officiellement comme une urgence de santé publique de portée internationale.

* le 25 février, pour la première fois, le nombre de nouveaux diagnostics hors de Chine excède le nombre de diagnostics en Chine.

*L'OMS déclare l'état de **pandémie** le 11 mars 2020.

-Succédant à la Chine, l'Europe est frappée au début de plein fouet, avec au premier rang des pays atteints l'Italie suivie par l'Espagne, la France, la Grande-Bretagne, les États Unis deviendront par la suite le premier pays en termes de contamination et de décès.

-Dans le monde en date du 18 octobre 2020 on note :

*55,6 Millions de cas confirmés

*35,8 M guéris

*1,34 M décès

(9)

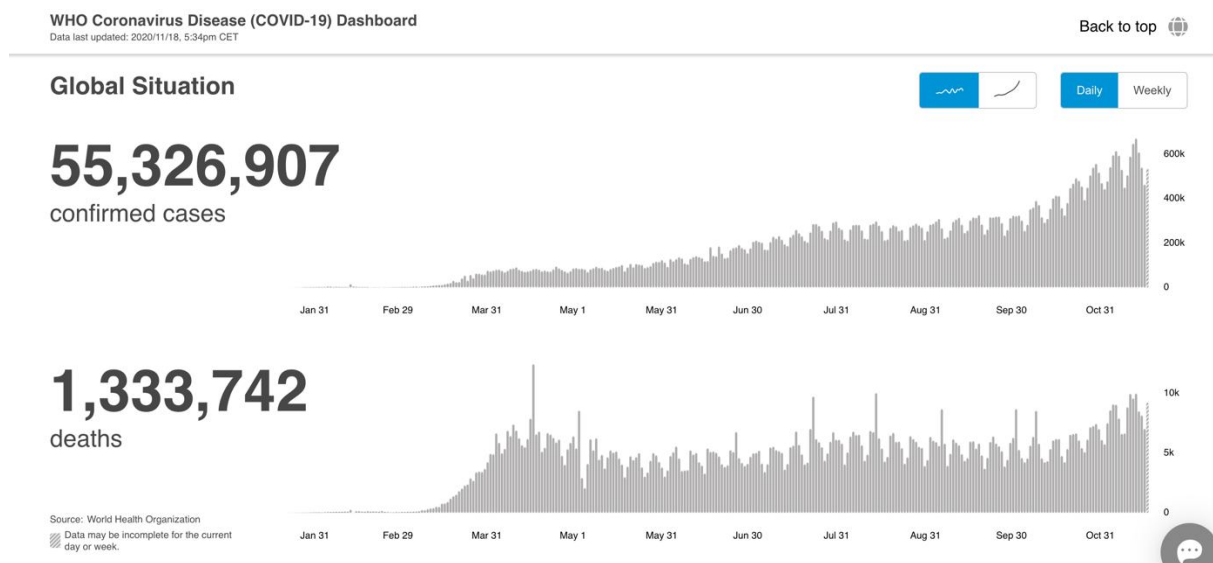


Figure 4 : L'évolution épidémique de la maladie au niveau Mondial schématisé sur ce graphique de l'OMS (10)

Au Maroc en date du 18 octobre 2020, selon les sources ministérielles :

- 306995 Cas confirmés par les tests RT-PCR
- 3404049 cas exclus par les tests RT-PCR
- 5013 décès
- 253351 guéris



Figure 5: Poster communicatif réalisé par le ministère de la santé sur l'évolution épidémique montrant : le nombre de cas exclu par RT-PCR, le nombre de cas confirmés, le nombre de cas guéris, et le nombre de décès (11)

1.8 Origine du SARS-CoV-2

Afin d'identifier l'origine exacte du Coronavirus une étude publiée dans Nature par Andersen et Al (12) :

- Classe le COVID-19 comme étant le 7^{ème} virus de la famille des coronavirus chez l'homme après **a-cov** (HCoV-229E et NL63) et **b-CoV** (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoVOC43 et HCoV-HKU1).
- Lors de cette étude la séquence isolée était à **96 % identique** à celle du coronavirus RaTG13 des *chauve-souris* de la province chinoise du Yunnan, cependant la séquence protéique présente sur la membrane du SARS-CoV-2 identifiée dans l'infection des cellules humaines (RBD =Receptor Binding Domain) est fortement différente de celle du

RaTG13.

-La séquence du RBD du SARS-CoV-2 est par contre très proche, 99 %, de celle d'un coronavirus isolé chez le **pangolin**.

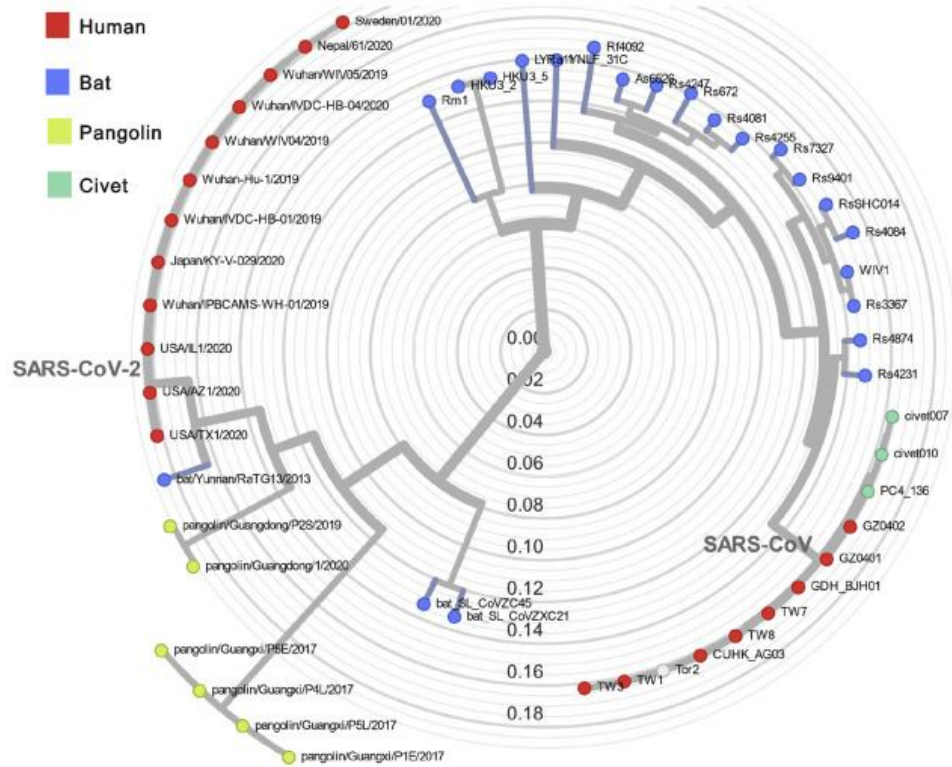
Ce qui laisse les auteurs suggérer que le SARS-CoV-2 serait le résultat de la **recombinaison** de deux virus. Ce mécanisme de recombinaison a déjà été décrit chez les coronavirus selon le même article.

Ce virus était-il manipulé au laboratoire ?

- C'est une question polémique à laquelle Xiaojun Li et Al ont essayé de répondre dans l'étude publié dans *Science Advances* (13), l'étude à consister à comparer les génomes de coronavirus présents chez la **chauve-souris** et le **pangolin** avec ceux du SARS-CoV, SARS-CoV-2 et le MERS-CoV

⇒ Selon les auteurs le SARS-CoV-2 serait le résultat **de plusieurs évènements de recombinaison de plusieurs coronavirus de chauves-souris et de pangolins** et par conséquent ne serait pas un virus manipulé en laboratoire.

A



B

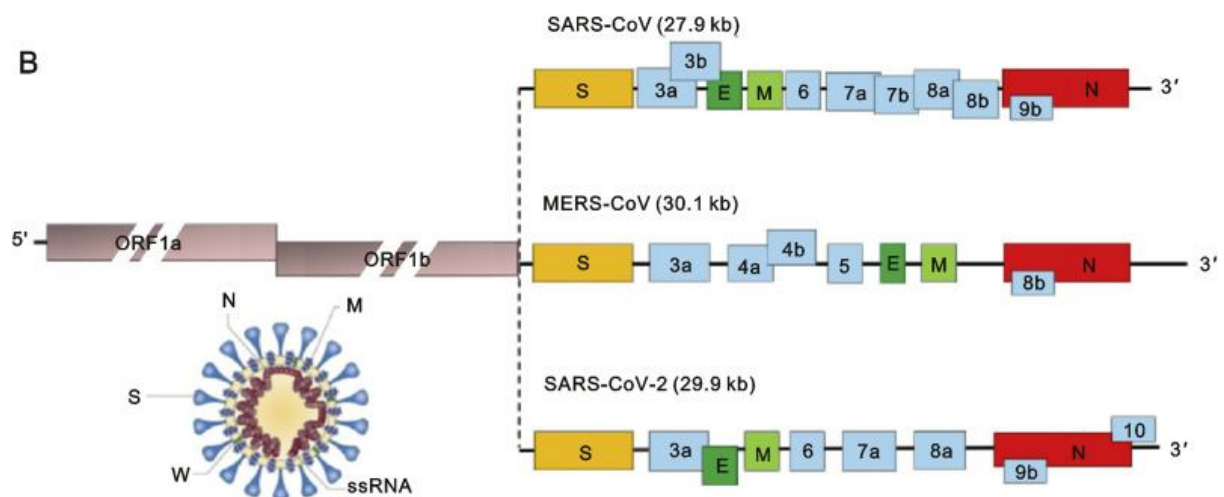


Figure 6 : montrant la similitude des séquences entre le SARS-Cov 2 et les séquences de coronavirus chez le pangolin, le civet et la chauve-souris. (14)

1.9 La transmission

1.9.1 La contagiosité du virus

- D'après l'article de Pan A et Al publié dans *JAMA* Le virus se caractérise par : une transmission interhumaine élevée, avec un taux de reproduction ***R élevé***, des valeurs de l'ordre de 2 à 3 sont citées le plus souvent, mais des chiffres aussi haut que 3 à 4 ont été évoqués pour la phase ascendante de l'épidémie à la mi-janvier dans la région de Wuhan, ce qui signifie alors qu'une personne en infecte en moyenne trois à quatre (15).

-Ce taux de reproduction est dépendant des mesures prises pour diminuer la transmission du virus, l'objectif même des mesures de distanciation sociale est d'amener le ***Rt en dessous de 1***, niveau sous lequel une transmission soutenue du virus n'est plus possible (5).

-En l'absence de vaccin, ces mesures prises par de nombreux pays se sont avérées efficaces pour freiner ou arrêter la propagation du virus de manière à ***ne pas saturer le système hospitalier*** surtout, ce qui a fait craindre une nouvelle augmentation des cas de contaminations (2^{ème} vague) après leur levée (11) chose qui s'est confirmé partout dans le monde où les mesures de confinement ont été allégé ou levé totalement.

Au Maroc les deux premières phases de la levée du confinement ont provoqué une augmentation légère des cas de contaminations mais la troisième phase s'est associée au Maroc à une augmentation exponentielle du nombre de cas ayant une RT PCR +. (Voir les figures 7 et 8)

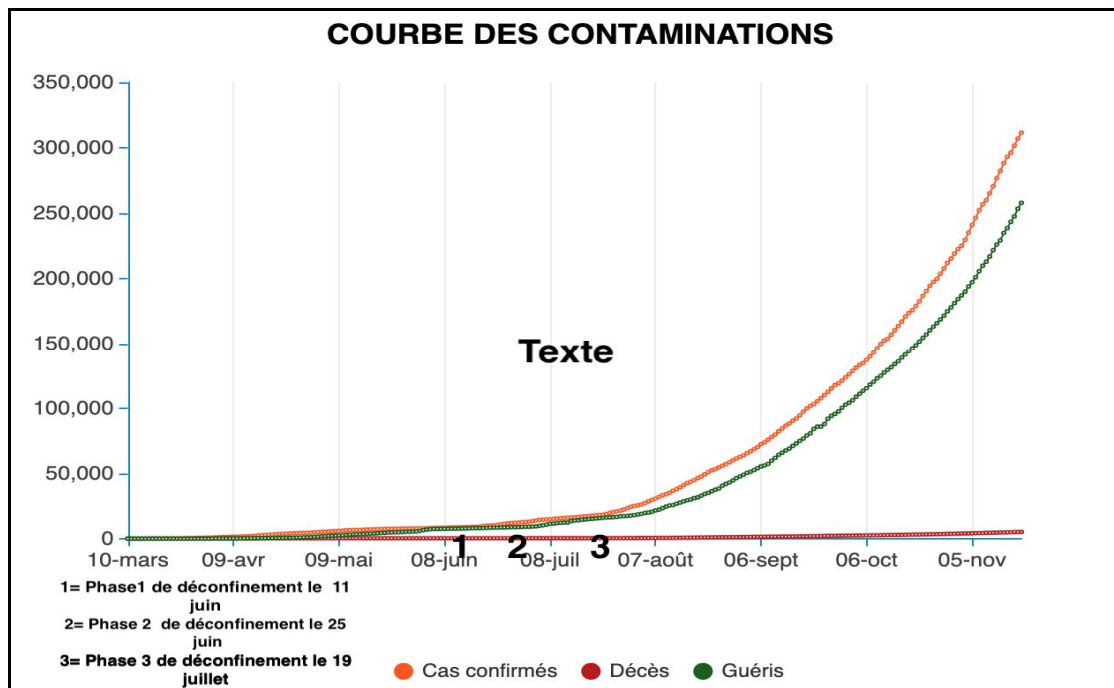


Figure 7 : montre l'évolution du nombre de contaminations au Maroc (16) (fichier original modifié pour montrer l'impact du levée du confinement)

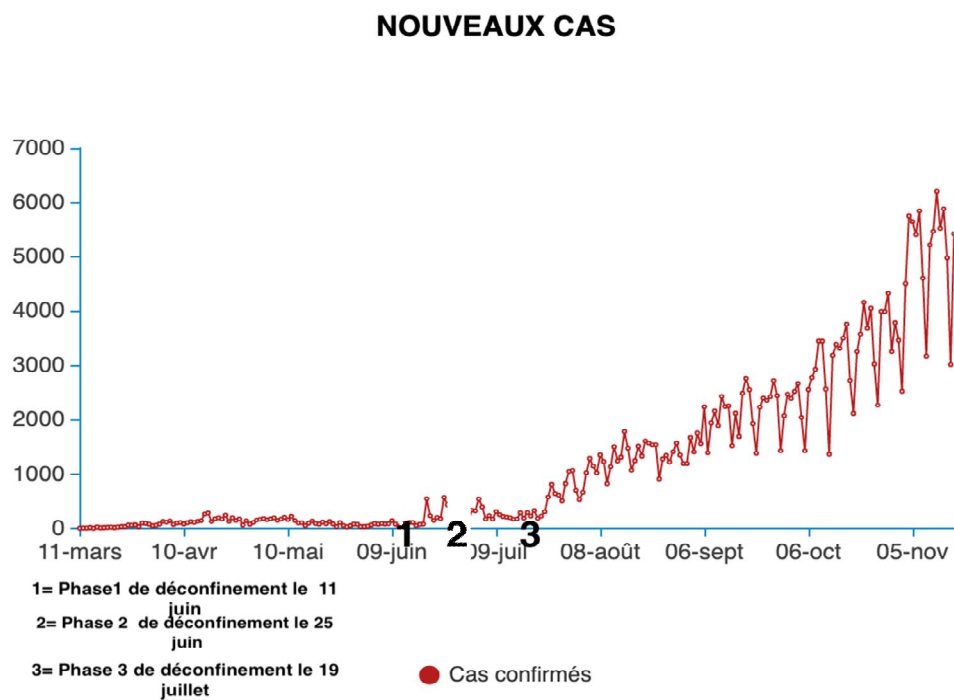


Figure 8 : Courbe 2 : évolution du nombre de nouveaux cas par jour au Maroc, avec les dates de la levée du confinement (16)

1.9.2 Modes de transmission

-Direct : d'après l'article de J De Greef et al **(2)** les modes de transmission du SARS-COV-2 ne sont pas totalement élucidés :

- * le mode principale de transmission du SARS-CoV-2 se fait par les plus grandes gouttelettes respiratoires (particules de taille supérieures à 5 à 10 μm) qui sont émises et se répandent dans un périmètre restreint (environ 2 mètres) par les individus lorsqu'ils toussent, éternuent ou parlent : les individus s'infectent soit par inhalation, soit par contact de ces gouttelettes avec les muqueuses.
- * Il est possible que la transmission se fasse également par voie aérienne (génération d'aérosols) mais l'incertitude subsiste à ce sujet.

-Le virus a également été retrouvé dans de nombreux autres échantillons (sang, selles, salive, urines, sécrétions lacrymales et conjonctivales, sperme), mais la contribution des modes de transmission non respiratoire à l'épidémie reste inconnue et si la contribution était avérée elle ***serait probablement marginale selon les auteurs.***

-Indirect : À côté des contacts directs, la transmission peut également se faire par contact indirect, les mains se contaminant avec les surfaces ==> L'importance de ce mode de transmission est inconnue, mais le risque est probablement surtout présent dans ***les milieux de soins ou au domicile des malades.***

Le virus peut survivre plusieurs heures sur les surfaces extérieures, la durée de persistance n'est pas bien connue, et dépend de l'inoculum initial, du type de surface, de la température et de l'humidité ambiante. **(17)** (Voir résistance du virus1.10.)

Facteurs favorisant la transmission :

- Ce qui expliquerait la transmission importante du SARS-Cov 2 : c'est qu'il puisse être transmis par des personnes asymptomatiques.
- La charge virale est importante dans les voies aériennes supérieures 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes et atteint son maximum 1 jour avant l'apparition des symptômes et baisse ensuite progressivement.
- Il a été estimé que 44% des transmissions se font à la phase pré-symptomatique. **(17)**
- On ne sait pas précisément combien de temps les patients peuvent rester contagieux :
 - * Le virus peut parfois être détecté par RT-PCR plusieurs semaines (jusqu'à environ 6 semaines).
 - * Il semble généralement ne plus être cultivable à partir du courant de la deuxième semaine (9-10 jours) **(18)**

Délai de contagiosité d'un patient atteint de la Covid-19 :

- Il est important de signaler que le diagnostic se fait classiquement à partir de l'ARN par PCR de l'ARN et ***non un virus en état de se répliquer*** => La PCR positive ne renseigne donc pas forcément sur la contagiosité du virus.
- Il a par ailleurs été bien démontré que certaines personnes infectées peuvent être porteuses asymptomatiques du virus, et peuvent transmettre le virus.

-Actuellement, la majorité des recommandations préconisent pour les patients COVID-19 positifs hospitalisés :

*14 jours d'isolement à partir du premier jour du début des symptômes (à

-La condition que les symptômes respiratoires s'améliorent et que la fièvre ait disparu depuis au moins 3 jours).

*28 jours pour les patients séjournant aux soins intensifs sauf si les contrôles de PCR sont négatifs à deux reprises.

*Un isolement plus court, de 7 jours (moyennant les mêmes conditions d'apyrexie et d'amélioration respiratoire), est préconisé pour les patients non hospitalisés.

-Le CDC (Center for Disease Control and Prevention) des États unis recommande de lever l'isolement à partir de 10 jours à dater du début des symptômes, y compris pour les patients hospitalisés, sous les mêmes conditions (Au moins 3 jours sans fièvre).

- Toujours selon le CDC Une levée d'isolement sur base du suivi de PCR peut aussi être proposée surtout chez des patients immunodéprimés pouvant excréter plus longtemps le virus(19).

1.10 Résistance du virus dans le milieu extérieur

Ong SWX et AL ont publié dans le JAMA (20), *un étude* analysant les objets contaminants dans la chambre (tous les objets en contact avec les soignants et le patient) d'un patient COVID-19, cette étude a objectivé :

- Une **contamination environnementale importante** par le patient atteint de la Covid-19 avec une légère atteinte des voies respiratoires supérieures, les échantillons de cuvettes de toilettes et d'éviers étaient positifs, ce qui suggère que l'excrétion virale dans les selles *pourrait être une voie éventuelle de transmission* selon les auteurs.

-Les échantillons après le nettoyage étaient négatifs, ce qui appuie le fait que les **mesures de décontamination actuelles sont suffisantes** : Le virus est facilement détruit par des **moyens simples**, le virus peut être efficacement inactivé en nettoyant pendant une minute les surfaces contaminées avec une solution d'éthanol (alcool à 62-71 %), de peroxyde d'hydrogène (« eau oxygénée » à 0,5 %) ou d'hypochlorite de sodium (eau de javel à 0,1 %).

-Les échantillons d'air étaient négatifs malgré l'étendue de la contamination environnementale.

-Les écouvillons prélevés sur les sorties d'aération d'air ont été testés positifs, ce qui suggèrerait que de petites gouttelettes chargées de virus pourrait être déplacées par les flux d'air et déposées sur des équipements tels que des événements d'aération.

- L'échantillon positif d'EPI (équipement de protection individuel) n'était pas surprenant car les couvre-chaussures ne font pas partie des recommandations d'EPI.

- Le risque de transmission par des chaussures contaminées est probablement faible, comme en témoignent les résultats négatifs dans l'antichambre et le couloir propre.

Cette étude bien qu'intéressante connaît plusieurs limites signalées par l'équipe de recherche elle-même :

->Premièrement, la culture virale n'avait pas pour but de démontrer la viabilité.

->Deuxièmement méthodologie était incohérente et la taille de l'échantillon était petite vue les conditions de la pandémie.

-> Troisièmement, le volume d'air prélevé ne représente qu'une petite fraction du volume total, et les échanges d'air dans la pièce auraient dilué la présence de SARS-CoV-2 dans l'air.

En ce qui concerne le milieu hydrique :

- Le Sars Cov-2 serait peu contaminant pour le milieu hydrique d'après cette revue de littérature publié par La Rosa G et Al dans la revue *Water Res* (21), le virus semble avoir une faible stabilité dans l'environnement et une sensibilité aux oxydants comme le chlore ;

- Le SARS-Cov-2 est inactivé plus rapidement dans l'eau par rapport aux autres virus entériques humains non enveloppés ayant une transmission hydrique connue.

-La température est un facteur important (le titre du virus infectieux diminue plus rapidement à 23 ° C-25 ° C qu'à 4 ° C) ;

-Pour l'instant nous ne nous disposons pas de preuve que des coronavirus humains sont présents dans les eaux de surface ou souterraines ou sont transmis par l'eau potable contaminée.

- Pour l'European Centre for Disease Prevention and Control ECDC, en date du 30 juin, il n'y a pas également d'arguments pour une contamination dans l'eau de mer. (5)

-De sa part la SF2H (*Société française d'Hygiène Hospitalière*) : le virus ne survivrait pas non plus en eau de piscine.

- Le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 I'(ECA2) est le récepteur hôte du SARS-CoV-2 pour infecter les cellules humaines. Bien que l'ECA2 soit exprimé dans le poumon, le foie, l'estomac, l'iléon, les reins et le côlon, ses taux d'expression sont plutôt faibles, en particulier dans les poumons.

1.11 La durée de vie

-Dans cette étude du NIH publiée le NEJM réalisé par Van Doremalen et al (22), comparant la résistance SARS-cov-2 et du SARS en se basant sur 10 conditions d'expérimentation les résultats obtenus sont les suivants :

/Aérosols : Les demi-vies du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV étaient similaires dans les aérosols avec des estimations médianes d'environ 1,1 à 1,2 heure, une durée de vie jusqu'à trois heures dans l'air pour le SARS-Cov2.

/Cuivre : Les demi-vies des deux virus étaient également similaires sur le cuivre, la durée de vie jusqu'à 4 heures pour le SARS-Cov2.

/Sur carton : La demi-vie du SARS-CoV-2 était plus longue que celle du SARS, avec une durée de vie jusqu'à 24 heures pour le SARS-Cov 2.

/L'acier inoxydable et le plastique : c'est là que la viabilité des deux virus était la plus longue la demi-vie médiane estimée du SARS-CoV-2 était d'environ 5,6 heures sur l'acier inoxydable et de 6,8 heures sur le plastique avec une durée de vie pouvant atteindre jusqu'à 2 à 3 j pour le SARS-Cov2 sur ces 2 surfaces.

Cette étude démontre que sous les conditions d'expérimentation effectué le SARS-Cov 2 avait une stabilité similaire à celle sur SARS et que donc les différences dans les caractéristiques épidémiologiques de ces virus découlent probablement d'autres facteurs.

Dans un autre article publié dans The Lancet PAR CHIN AWH ET AL, étudiant la viabilité virale dans des conditions proches de la vie normale, les auteurs démontrent que ***le virus peut survivre 3 heures sur un billet de banque, 2 jours sur des vêtements et persiste au moins 7 jours sur un masque de protection.*** (23)



Physiopathologie



2 Physiopathologie

2.1 L’Affinité du coronavirus pour certains tissus serait liée à l’importance de l’expression du récepteur l’ECA 2 et certains corécepteurs

- Le récepteur de l’enzyme de conversion 2 de l’angiotensine I’(ECA2) est le récepteur hôte du SARS- CoV-2 pour infecter les cellules humaines. (24),

-Le récepteur de l’ECA2 exprimé dans les poumons, le foie, l’estomac, l’iléon, les reins et le côlon, ses taux d’expression sont plutôt faibles, en particulier dans les poumons.

-Le SARS-CoV-2 peut utiliser des corécepteurs / protéines auxiliaires comme partenaire de. l’ECA 2.

-Les auteurs affirment, comme cela a été publié dans d’autres recherches aussi ,que le récepteur de l’ECA2 était ***principalement exprimé dans l’AT2 pulmonaire***, le cholangiocyte hépatique, les colonocytes du côlon, les kératinocytes de l’œsophage, les entérocytes de l’iléon, les cellules épithéliales du rectum, les cellules épithéliales de l’estomac et les tubules proximaux du rein.

-Il a été démontré dans cette même étude que les corécepteurs candidats, manifestant les modèles d’expression les plus similaires avec l’ECA2 à travers 13 tissus humains, sont toutes des ***peptidases***, y compris l’ANPEP, la DPP4 et l’ENPEP.

-Parmi eux, l’ANPEP et la DPP4 sont les récepteurs **connus des CoV humains**, suggérant l’ENPEP comme un *autre récepteur potentiel des CoV humains*.

-Les auteurs ont aussi effectué une analyse « CellPhoneDB » pour comprendre la diaphonie cellulaire entre les cibles CoV et leurs cellules environnantes à travers différents tissus.

-Dans un autre article publié par Qi F et Al, Il a été constaté que les macrophages communiquent fréquemment avec les cibles des CoV par le biais de la signalisation par chimiokine et phagocytose, signalant l'**importance des macrophages tissulaires dans la défense immunitaire et la pathogénèse immunitaire.** (25)

2.2 COVID-19 : le système vasculaire libéré

/L'état Normal

- Pendant l'homéostasie, l'endothélium, entouré de péricytes, maintient l'intégrité vasculaire et la fonction de barrière.

-Il prévient l'inflammation en limitant les interactions cellule endothéliale CE<->cellules immunitaires et CE<->plaquettes.

-L'endothélium inhibe également la coagulation en exprimant des inhibiteurs de la coagulation et des enzymes de lyse des caillots sanguins et en produisant un glycocalyx (une couche protectrice de glycoprotéines et de glycolipides) aux propriétés anticoagulantes.

/ La Transcriptomique :

-D'après la publication de Teuwen LA et al dans *Nature* (26), Les études récentes utilisant la transcriptomique (La transcriptomique est l'étude de l'ensemble des ARN messagers produits lors du processus de transcription d'un génome. Elle repose sur la **quantification systématique de ces ARNm**, permettant d'avoir une indication relative du taux de transcription de différents

gènes dans des conditions données) unicellulaire ont révélé que :

*Des phénotypes endothéliaux qui présentent des signatures transcriptomiques **immunomodulatrices** typiques du *recrutement des leucocytes*, de la *production de cytokines*, de la *présentation de l'antigène*.

*Par rapport aux CE d'autres organes, les CE pulmonaires possèdent une signature transcriptomique indiquant ***l'immunorégulation***, et un sous-type de **CE capillaires** pulmonaires exprime des **niveaux élevés de gènes** impliqués dans le traitement, le chargement et la **présentation d'antigènes** médiés par le CMH de classe II.

/Les CE seraient-elles des cellules présentatrices d'antigène ?

D'après la même étude de Teuwen et Al, Comme les CE n'expriment pas les co-activateurs CD80 / CD86, ils ne peuvent pas activer les lymphocytes T naïfs mais **uniquement les lymphocytes T** déjà sensibilisés à l'antigène et fonctionnent ainsi comme **des cellules présentatrices d'antigène semi-professionnelles**.

La question de savoir si et dans quelle mesure ce sous-type de CE capillaires est impliqué dans la réponse immunitaire contre l'infection par le SARS-CoV-2 n'a pas encore été tranché.

/ Rôle des CE dans la genèse des complications pulmonaire :

D'après Teuwen et Al, Mécaniquement, les complications pulmonaires résultent d'une **rupture de la barrière vasculaire**, conduisant à un œdème pulmonaire lésionnel, une endothéliite, une activation de la coagulation avec le développement potentiel d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et une infiltration cellulaire inflammatoire dérégulée.

Les auteurs émettent l'hypothèse qu'à l'instar du rôle clé des CE dans le SDRA induit par d'autres causes => « *les CE joueraient un rôle central dans la pathogenèse du SDRA et de la défaillance multi-viscéral chez les patients atteints de la COVID-19* »

/Causes des fuites vasculaires :

- Les fuites vasculaires et les œdèmes pulmonaires chez les patients atteints de la COVID-19 sévère sont causés par de multiples mécanismes :

Premièrement : le virus peut affecter directement les CE, car des CE infectées par le SARS-CoV-2 ont été détectées dans plusieurs organes de patients décédés.

Ces CE présentait une endothéliite généralisée caractérisée par :

*Dysfonctionnement de la CE

* Une lyse

*La mort.

Deuxièmement : pour pénétrer dans les cellules, le SARS-CoV-2 se lie au récepteur de l'ECA2, ce qui altère l'activité de l'ECA2 (une enzyme neutralisant les vasopresseurs de l'angiotensine), une activité de l'ECA2 réduite active indirectement la voie kallicréine – bradykinine induisant *l'augmentation de la perméabilité vasculaire*.

Troisièmement : les neutrophiles activés, recrutés dans les CE pulmonaires, produisent des médiateurs histotoxiques, y compris les espèces réactives de l'oxygène.

Quatrièmement : -Les cellules immunitaires, les cytokines inflammatoires et les molécules vasoactives conduisent à une contractilité améliorée des CE et au relâchement des jonctions entre les CE.

-À son tour, cela sépare les CE, conduisant à des lacunes inter-endothéliales.

-Enfin, les cytokines IL-1 β et TNF activent les glucuronidases qui dégradent le glycocalyx mais aussi régulent à la hausse l'acide hyaluronique synthase 2, conduisant à une augmentation du dépôt d'acide hyaluronique dans la matrice extracellulaire et favorisant la rétention d'eau.

=>L'ensemble de ces mécanismes entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire et des fuites vasculaires. **(26)**

COMMENT

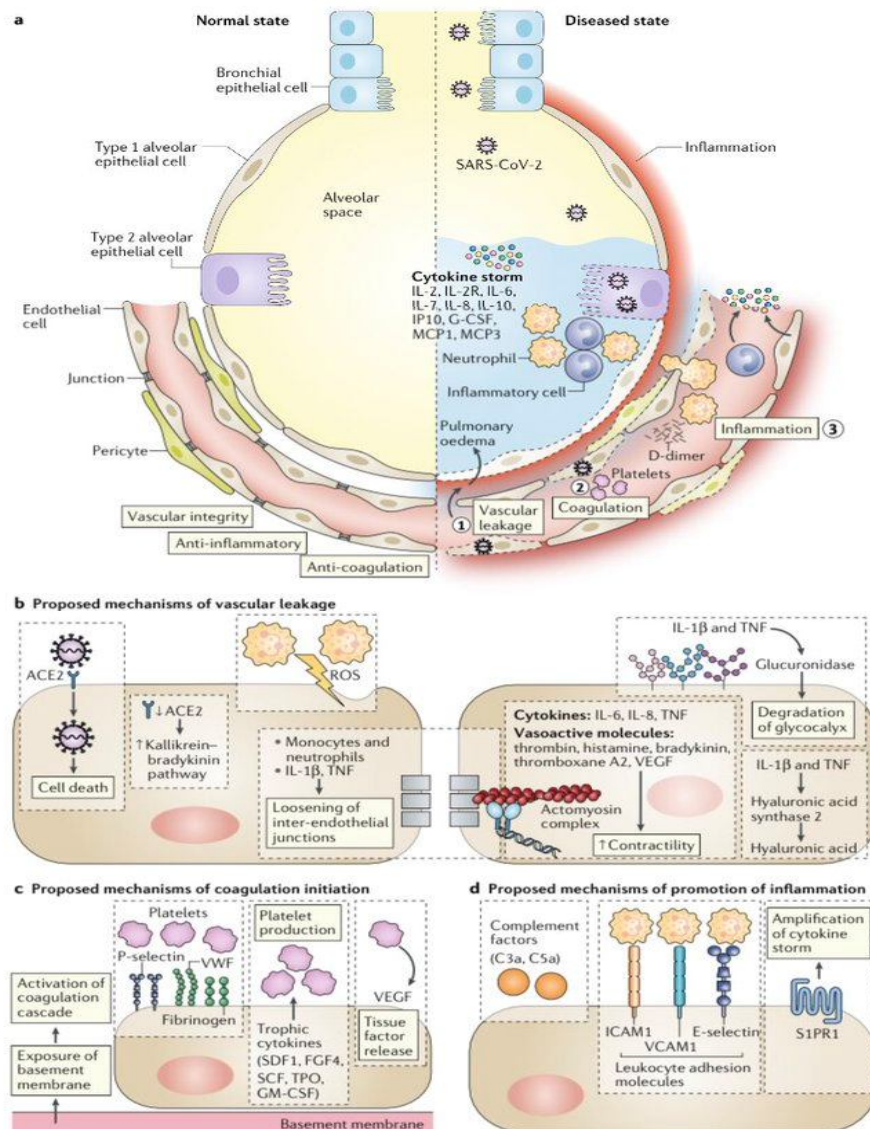


Fig. 1 | **Proposed vessel-lung tissue interface in normal state and in COVID-19 disease.** a | On the left, the normal interface between the alveolar space and endothelial cells is depicted; the right side highlights pathophysiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the lung, including loss of vascular integrity (1), activation of the coagulation pathway (2) and inflammation (3). b–d | Proposed contributing endothelial cell-specific mechanisms are detailed. ROS, reactive oxygen species; S1PR1, sphingosine 1 phosphate receptor 1; VWF, von Willebrand factor.

www.nature.com/nri

Figure 9: Schématisation de l'interface vaisseau-tissu pulmonaire à l'état normal et dans la COVID-19,

A gauche : l'interface normal

A droite : l'interface lors de la Covid-19

2.3 L'orage cytokinique

2.3.1 Présentation : Le syndrome de libération des cytokines (SLC)

Définition :

-C'est une réponse inflammatoire systémique due à la libération de médiateurs pro-inflammatoires appelés cytokines, déclenchées par des facteurs tels que des infections et des médicaments.

-Le terme « **orage cytokinique** » est utilisé pour décrire une condition lorsqu'il y a une production *anormalement élevée* de cytokines déclenchant des réactions immunopathologiques.

Les symptômes du SLC :

Le SLC peut présenter une variété de symptômes allant de la fièvre ou des myalgies dans les cas bénins à des manifestations cardiovasculaires, pulmonaires et rénales potentiellement mortelles dans les cas graves.

2.3.2 Physiopathologie

- Dans l'article publié par Kaur S el Al *dans Blood Rev (27)* des preuves suggèrent de résultats cliniques moins bons dans les infections virales respiratoires chez l'homme et les modèles animaux quand ils sont associés à des niveaux élevés de production de cytokines et de chimiokines (Voir partie cytokine dans les **Anomalies hématologiques lors de la COVID 19**)

- La physiopathologie possible de l'action du SARS-CoV-2 impliquerait la liaison du virus aux cellules épithéliales alvéolaires et l'activation du système immunitaire inné et adaptatif et par conséquent la libération de cytokines.

- Nous savons que ces marqueurs pro-inflammatoires augmentent la perméabilité vasculaire et provoquent l'exsudat d'un grand nombre de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles, entraînant une dyspnée pouvant évoluer vers une insuffisance respiratoire (voir Figure 10)

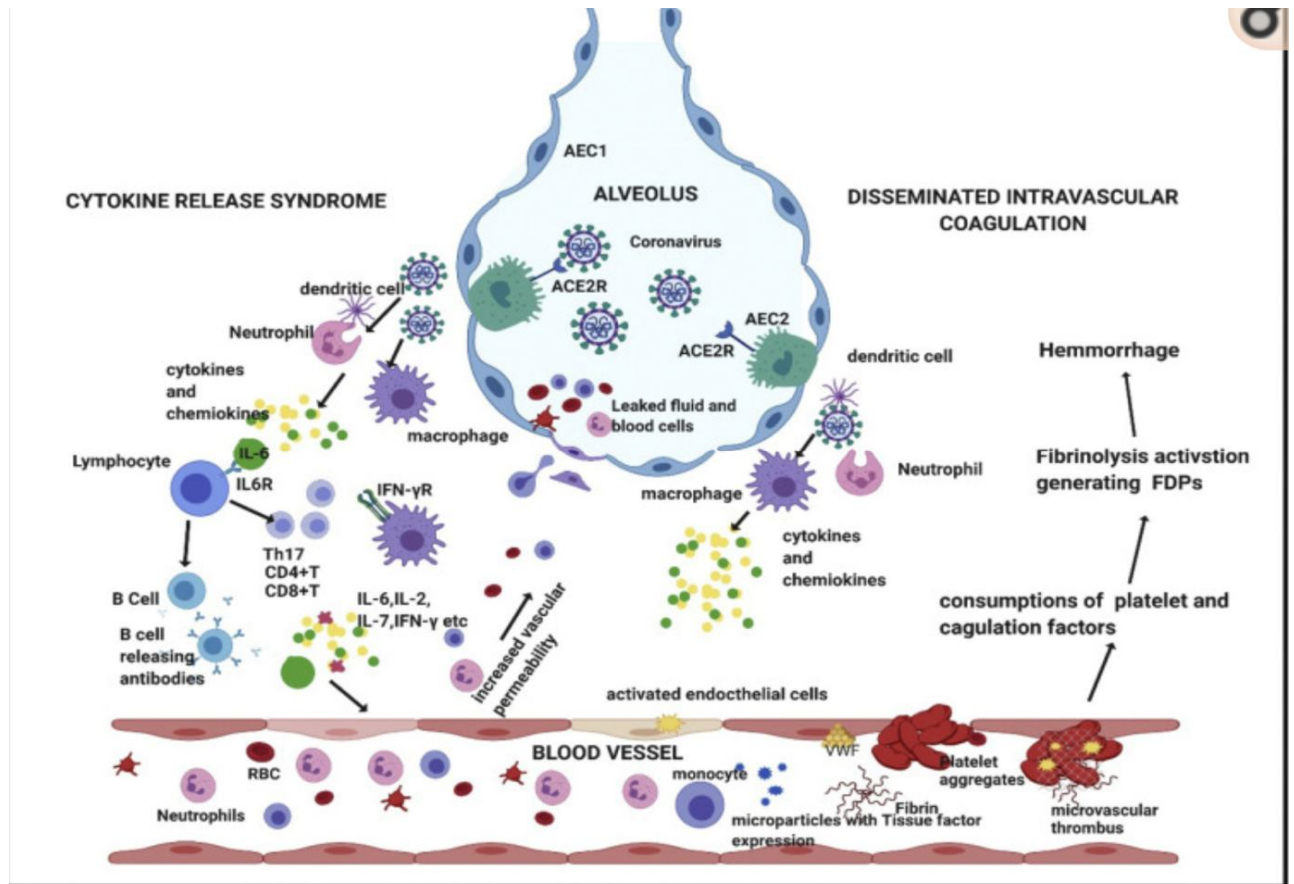


Figure 10 (25) : Mécanisme possible du syndrome de libération des cytokines et de la coagulation intravasculaire disséminée chez les patients COVID-19 sévères.

Abréviations:

RBC = Red Blood Cell =globule rouge;

IL=interleukine ;

IFN-γ =interféron gamma.

IFN-γR = récepteur de l'interféron gamma.

AEC2 = cellule épithéliale alvéolaire de type 2.

AEC1=cellule épithéliale alvéolaire de type 2.

ACE2R = récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2.

FDP =produits de dégradation de la fibrine =PDF.



Diagnostic



3 Diagnostic

3.1 Clinique

-Dans cette étude de Larsen JR et al (28) les chercheurs ont trouvé des éléments qui confirmeraient l'idée qu'il existe un ordre de symptômes dans la COVID-19 permettant de la distinguer par rapport aux autres infections respiratoires virales importantes.

-Le symptôme initial le plus probable est la *fièvre* dans les trois maladies étudiées qui sont causées par les coronavirus (c'est-à-dire SARS-Cov2, SARS et MERS) et la *toux* dans la grippe. L'ordre le plus probable des quatre symptômes objectifs (c'est-à-dire fièvre, toux, diarrhée et nausées/vomissements) est identique pour le MERS et le SARS, mais d'après cette même étude la voie la plus probable du COVID-19 présente une ***différence essentielle*** :

*Les deux premiers symptômes de la COVID-19, du SARS et du MERS sont la fièvre et la toux, mais la ***symptomatologie digestive supérieur*** (les nausées/vomissements) précéderait la symptomatologie digestive inférieur (la diarrhée) dans le cas de la COVID-19, ce qui est l'inverse du MERS et du SARS.

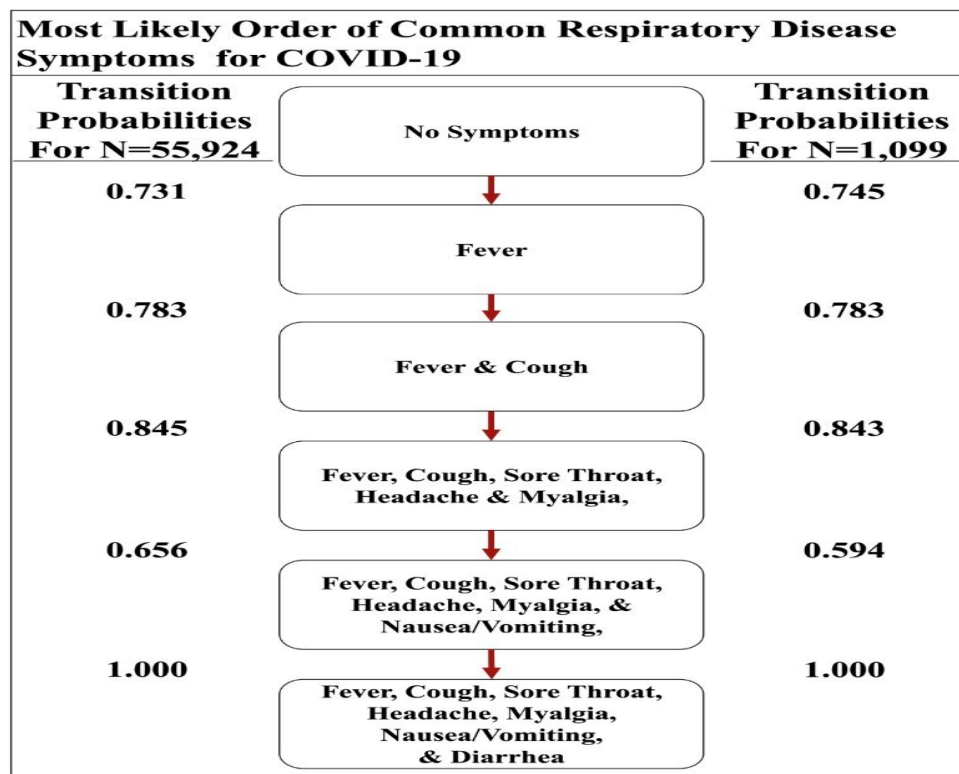


FIGURE 4 | The most likely path of common respiratory symptoms in COVID-19. The most likely path of seven common symptoms of COVID-19, determined by the transition probabilities that are also listed between nodes, of two datasets here.

Figure 11 : la voie la plus probables de la symptomatologie respiratoire commune pour la Covid-19, la voie des sept symptômes les plus fréquents pour la Covid-19. (28)

-Dans cette étude dans toutes les maladies, la fièvre et la toux surviennent avant les nausées/vomissements et la diarrhée.

- En observant l'ensemble des sept symptômes dont trois subjectifs (c'est-à-dire le mal de gorge, les céphalées et la myalgie), les auteurs constatent que les symptômes initiaux de la voie la plus probable sont les mêmes que dans la voie la plus probable des quatre autres symptômes aussi.

=> Dans les deux cas, les symptômes du tractus gastro-intestinal sont les *derniers* pour les deux études aussi.

-Ce rapport suggère que :

*La diarrhée en tant que symptôme précoce indiquerait une maladie **plus agressive**, car chaque patient de cet ensemble de données ayant initialement souffert de diarrhée a finalement souffert d'une **pneumonie** ou d'une insuffisance respiratoire (plus de détails sur les formes digestives dans 3.1.4. Les formes digestives)

*L'étude suggère aussi que ces patients peuvent être atteints d'une forme plus agressive de la maladie et qu'ils aient accéléré leur évolution en suivant la voie la plus probable, ayant déjà eu une diarrhée.

Ces conclusions s'alignent sur un autre ensemble de données fournies pour le SARS, qui contenait également le pourcentage des différents symptômes rapportés en premier lieu.

	Initial Symptoms in SARS⁷
Fever	0.736
Cough or Dyspnea	0.354
Diarrhea	0.063

Tableau I : Montrant la fréquence des symptômes rapportés par les patients comme symptôme initial dans le SARS.

- L'observation selon laquelle la diarrhée était très rare comme premier symptôme et avait une probabilité d'occurrence, concorderait aussi avec l'hypothèse selon laquelle une *apparition précoce de la diarrhée impliquerait que ces patients présenteraient une forme beaucoup plus agressive de la maladie.*

En conclusion cette étude soutient l'idée que les symptômes se produisent dans un ordre prévisible et pouvant distinguer la Covid 19 du MERS, SARS et de la grippe et que même si la diarrhée est rarement le signe précoce, quand c'est le cas elle serait le signe d'une évolution défavorable. (28)

3.1.1 Les formes respiratoires

- Dans l'article publié dans *l'intensive care Medecine* par Gattioni L et Al (29), les signes cliniques les plus communs dans la Covid-19 sont ceux d'une :

***infection respiratoire aigüe** : allant de la forme pauci symptomatique ou évoquant une pneumonie, sans ou avec signes de gravité représentés par la détresse respiratoire ou la défaillance multi viscérale.

- Deux types différents de profils SARS-CoV-2 ont été identifiés, le type L (représentant 70% des souches) et le type S (représentant 30%). Les conséquences cliniques de ces 2 phénotypes :

*** Les pneumopathies liées au type L (70-80%)** : à compliance pulmonaire normale, rapport ventilation/perfusion diminué, avec une faible augmentation de la masse pulmonaire et faible possibilité de recrutement alvéolaire.

***Les pneumopathies sévères liées au type H (20-30%)** : baisse de l'élastance pulmonaire, important shunt droite-gauche, augmentation de la masse pulmonaire et avec un recrutement alvéolaire important. (4)

3.1.2 Les formes asymptomatiques et peu symptomatiques

- Dans une méta analysé publiée dans *Plos Medicine* par Buitrago-Garcia D et Al L'estimation globale de la proportion de personnes infectées par le SARS-CoV-2 et demeurant asymptomatiques tout au long de l'infection était de **20%**.

- Les résultats de cette revue systématique suggèrent que la plupart des personnes infectées par le SARS-CoV-2 ne resteront pas asymptomatiques durant toute la durée de l'infection.

-La contribution des infections pré symptomatiques et asymptomatiques à la transmission globale du SRAS-CoV-2 signifie selon les auteurs que :

- *Les mesures barrière,

- *Le port du masque

- *Le lavage fréquent des mains

=> *sont des recommandations encore nécessaires pour baisser la transmission interhumaine du SARS-Cov 2 le fameux Rt. (30)*

3.1.3 Les signes Naso-buccaux

- Dans une étude publiée dans Nature **(31)** par Menni C et Al, 2 618 862 participants ont signalé leurs potentiels symptômes de la COVID-19 sur une application.

- Parmi les 18401 personnes ayant bénéficié d'un test SRAS-CoV-2 :

- * la proportion de participants ayant signalé une perte d'odeur et de goût était plus élevée chez ceux dont le résultat du test était positif (4668 sur 7178 personnes ; 65,03%) que chez ceux dont le test était négatif, résultat (2 436 participants sur 11 223 ; 21,71%)

- L'apparition de ces symptômes se fait à partir du **6-7e jour**.

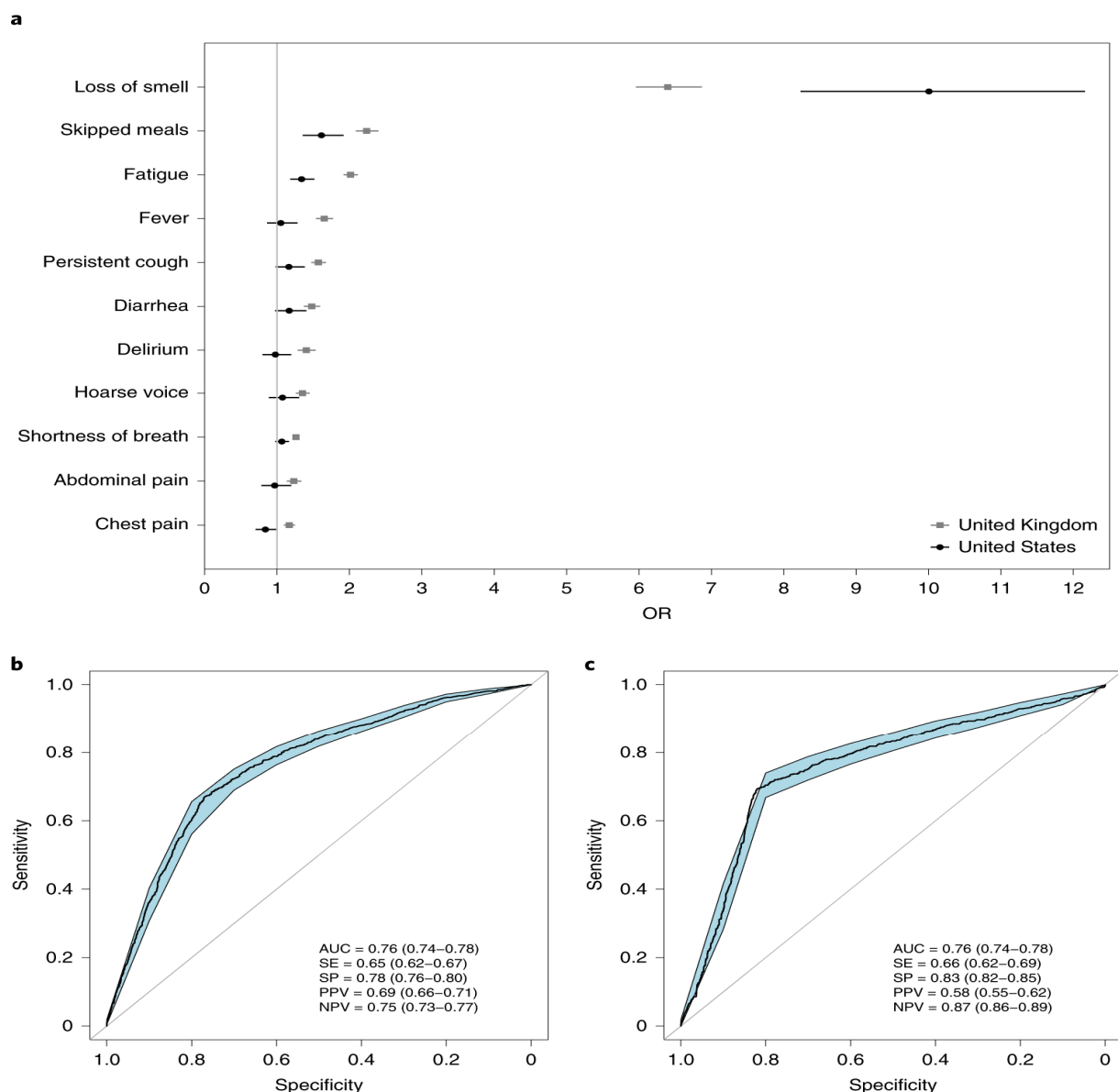


Figure 12: Association entre les symptômes et l'infection (positivité du test RT-PCR) par le SARS-CoV-2 dans 15 638 participants au Royaume-Uni et 2 763 participants aux États-Unis qui ont été testés par RT-PCR pour la prédiction dans l'ensemble de test britannique (b) et l'ensemble de validation américain (c) du risque d'un test positif pour le SARS-CoV-2, en utilisant les symptômes et caractéristiques auto-déclarés suivants: toux persistante, fatigue, saut de repas, perte d'odorat et de goût, le sexe et l'âge. Les valeurs de l'AUC=ASC=Aire sous la courbe, de la sensibilité (SE), de la spécificité (SP), de la valeur prédictive positive (PPV =VPP) et de la valeur prédictive négative (VPN= NPV) sont indiquées. (31)

Cette autre enquête européenne (32) objective que :

- **86%** des patients infectés vont présenter des troubles de l'odorat et **88%** des troubles du goût.

- Ces troubles de l'odorat apparaissent par rapport aux symptômes généraux et ORL :

- * Avant dans 12% des cas.

- * Pendant dans 65% des cas.

- * Après dans 23% des cas.

- D'après les auteurs Les femmes sont nettement plus atteintes par cette anosmie (92% d'anosmie chez les femmes contre 82% chez les hommes).

- Dans cette même enquête 44% des patients ont déjà récupéré leur odorat dans un délai court de 15j mais la récupération *peut être plus longue et aléatoire.*

3.1.4 Les formes digestives

- Kevin lui et Al ont publié une méta analyse dans *Abdominal Radiology* qui incluait Trente-six études :

- * La prévalence, des symptômes gastro-intestinaux, était d'environ **18%** et comprenait une :perte d'appétit, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des douleurs abdominales.

- * **16%** des cas de la COVID-19 peuvent ne présenter *que des symptômes gastro-intestinaux.*

- * De nombreux patients démontrent des preuves de la COVID-19 par imagerie par tomodensitométrie abdominale aux bases pulmonaires.

* Un **épaississement de la paroi de l'intestin** grêle et du gros intestin, un côlon rempli de liquide, une pneumatose intestinale, un pneumopéritoine, une invagination et une ascite ont aussi été rapporté.
(33)

-Dans une étude de *l'American Journal of Gastroenterology* réalisé par Pan Lei et al sur 204 patients atteints de la COVID-19 : les données complètes des analyses biologiques , radiologiques et anatomopathologiques ont été analysés.

-Bien que la plupart des patients se sont présentés à l'hôpital avec de la fièvre ou des symptômes respiratoires, les auteurs ont constaté que :

* **103 patients (50,5%) rapportaient un symptôme digestif**, y compris : un manque d'appétit (81 [78,6%] cas), de la diarrhée (35 [34%] cas), des vomissements (4 cas [3,9%]) et des douleurs abdominales (2 cas [1,9%]).

*Quand le manque d'appétit est exclu de l'analyse car non spécifique du système digestif => il y a eu **38 cas au total (18,6%) où les patients présentaient un symptôme gastro-intestinal spécifique**, les symptômes compris sont : la diarrhée, les vomissements ou les douleurs abdominales.

*L'étude objective que les patients présentant des symptômes digestifs avaient un délai significativement plus long entre le début des symptômes et l'admission que les patients sans symptômes digestifs (9,0 jours contre 7,3 jours).

*Les auteurs ont également démontré que dans 6 cas, il y avait des symptômes digestifs, mais aucun symptôme respiratoire et qu'à mesure que la gravité de la maladie augmentait, les symptômes digestifs devenaient plus prononcés.

- Les patients présentant des symptômes digestifs présentaient :

*Des taux moyens d'enzymes hépatiques plus élevés

*Un nombre inférieur de monocytes

*Un taux de prothrombine plus bas et recevaient plus de traitement antiviral que ceux sans symptômes digestifs.

On en conclue que les manifestations gastro-intestinales et les anomalies de l'imagerie digestive de l'infection par le SARS-CoV-2 sont de plus en plus rapportées et nécessitent une attention particulière. Une symptomatologie abdominale pure ou une imagerie abdominale suspecte dans ce contexte épidémiologique devraient faire évoquer le diagnostic de la Covid-19. (34)

3.1.5 Les signes dermatologiques

Cette revue de littérature réalisé par Wollina U et Al note que les manifestations cutanées de la COVID-19 attirent de plus en plus l'attention car elles pourraient être utiles dans le diagnostic précoce, le triage des patients COVID-19 positifs et pourrait même être utile dans l'évaluation du risque selon les auteurs.(35)

TABLE 1 Cutaneous sign of COVID-19 disease

Vascular complications	Acro-ischemia
	Livedo-like
	Necrosis
	Chilblain-like eruptions
Maculopapular eruption	Morbiliform
	Plaques
	Pityriasis rosea-like eruptions
Urticarial rash	
Vesicular eruption	Vesicle
	Bullous eruption
	Chickenpox-like rash
Petechiae/purpuric eruptions	
Erythema multiforme-like rash	
Palmar erythema	
Perifollicular eruption	
Pruritus	
Mucosal lesions	Enanthema
Androgenetic alopecia	

Tableau II : tableau montrant les signes cutanés de la Covid-19 (35)

Des lésions associées au pronostic :

-Des éruptions acrales, de type engelure, des lésions de type purpura, et des lésions de types érythème polymorphe ont été associées à des enfants et à de jeunes patients adultes qui sont soit ***asymptomatiques ou développent une maladie bénigne.***



Figure 13: photographie d'une éruption **morbiliforme**.

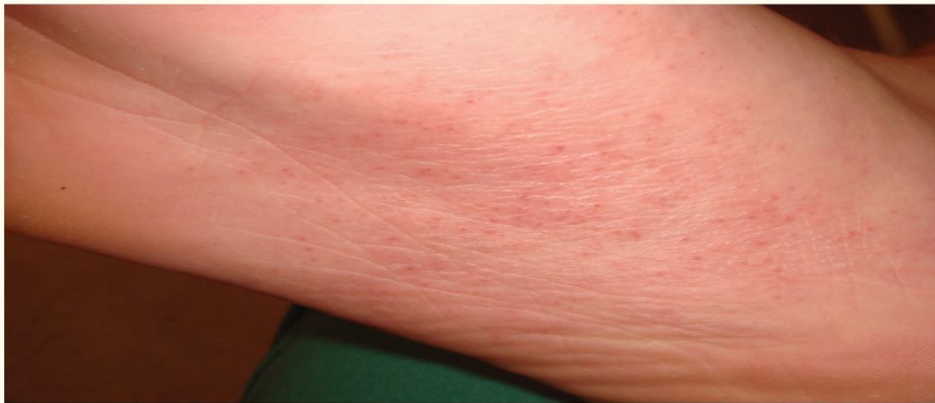


Figure 14 : photographie d'une éruption purpurique

-En revanche, des lésions **acro-ischémiques** et des **éruptions maculopapuleuses** sont souvent observées chez les patients adultes dont l'évolution est plus **sévère**.

Diagnostic précoce :

-*L'urticaire avec fièvre* a une signification diagnostique puisque cette association est un symptôme précoce d'une infection par le SARS-CoV-2.

L'équipe de recherche suggère que l'enregistrement minutieux des manifestations cutanées possibles de la pandémie de COVID-19 est justifié.

On en conclue que l'étude des lésions cutanées associés à la Covid-19 pourraient avoir une importance majeure aussi bien dans le diagnostic que dans le pronostic des patients atteints de la Covid-19.

3.1.6 Les signes Ophtalmologiques

- L'étude de Wu P et Al publié dans le JAMA **(36)** portant sur 38 patients montre que les conjonctivites sont fréquentes (31,6% des cas) et sont associées à des formes systémiques plus sévères.

- Lors de l'examen de ces patients hospitalisés les auteurs ont noté :

- *Les signes de conjonctivite dans près de 32% des cas

- *Elles sont associées à des signes et symptômes systémiques sévères.

- *Des signes histologiques de l'infection virale ont été détectés dans deux **échantillons conjonctivaux** des 11 patients testés **(18%)**.

=> *Ces résultats ont été considérés comme la première confirmation de l'invasion virale de la conjonctive et il en a découlé les recommandations de protection des professionnels de la santé qui seraient en contact avec les larmes et les sécrétions oculaires des patients suspectés de la COVID-19 et devant des patients venant consulter pour un œil rouge.*

- Le tableau clinique le plus courant des patients atteints de conjonctivite observé dans cette série de cas comprenait :

- *une hyperémie

- *un larmolement

- *une chémosis

- *un écoulement muqueux. (36)

- Le virus serait présent dans les larmes. (4)

La conjonctivite folliculaire typique chez les patients atteints de la COVID-19 a été rapporté par Chen L et Al. (37)

3.1.7 Les signes cardiologiques et rythmiques

L'accumulation de données indique une augmentation de la morbidité et de la mortalité liées aux maladies cardiovasculaires chez les patients atteints de la Covid 19.

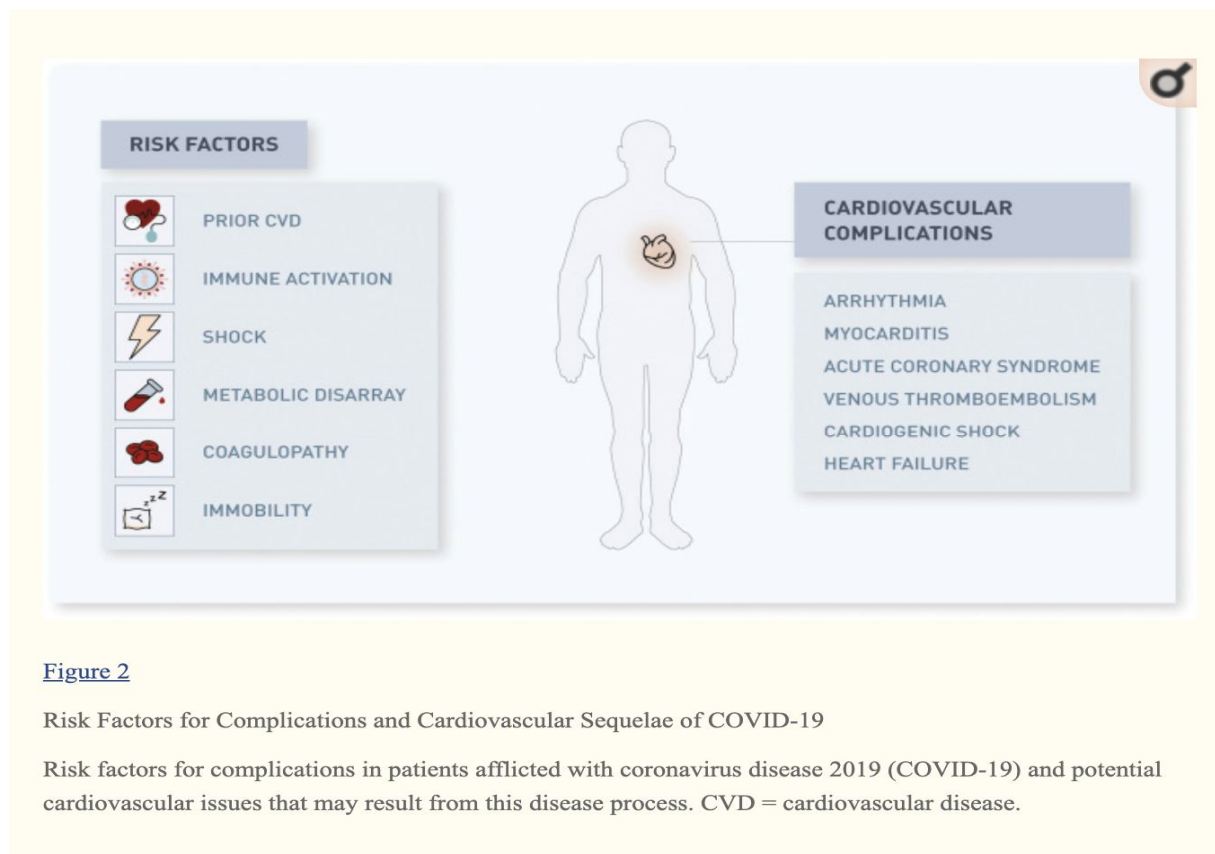


Figure 15 : Facteurs de risque, de complications cardiovasculaires et séquelles secondaires, possible lors de la Covid-19 (38)

D’après l’article publié par Lazzerini PE et Al dans *circulation* (39) de plus en plus de preuves suggèrent que la COVID-19 est alourdie par un risque plus élevé d’événements arythmiques, avec des implications importantes pour la survie :

Cliniquement :

- Les palpitations cardiaques ont été signalées comme le symptôme initial le plus courant de la maladie chez 7,3%.

Les Arythmies :

-Chez 138 patients hospitalisés atteints de COVID-19, les arythmies représentaient la **principale complication (19,6%)** après le SDRA.

-Chez les patients admis en unité de soins intensifs, la prévalence augmentait à **44,4%**.

=> ils s'agissaient selon les auteurs surtout d'arythmies à l'étage ventriculaires **malignes** : *Tachycardies ventriculaires et fibrillations ventriculaires qui ont été retrouvées dans **5,9% des cas**.

- Une lésion myocardique, détecté par une augmentation des taux de la troponine, a été démontrée chez de nombreux individus, en particulier chez ceux atteints d'une maladie grave => les auteurs concluent que cela suggérerait *que les lésions myocardiques pourraient représenter un facteur principal de l'augmentation du risque d'arythmie chez ces patients.*

=> En conclusion une incidence plus élevée, des troubles du rythme cardiaque à l'étage ventriculaire, a été objectivée surtout chez les patients ayant une troponine augmentée au cours de la Covid-19 ce qui suggérerait une probable infection virale myocardique direct, avec probablement les facteurs classiques d'allongement de l'intervalle QT (médicaments, hypokaliémie...) les auteurs rappellent aussi les effets des protéines de l'inflammation notamment IL-6.

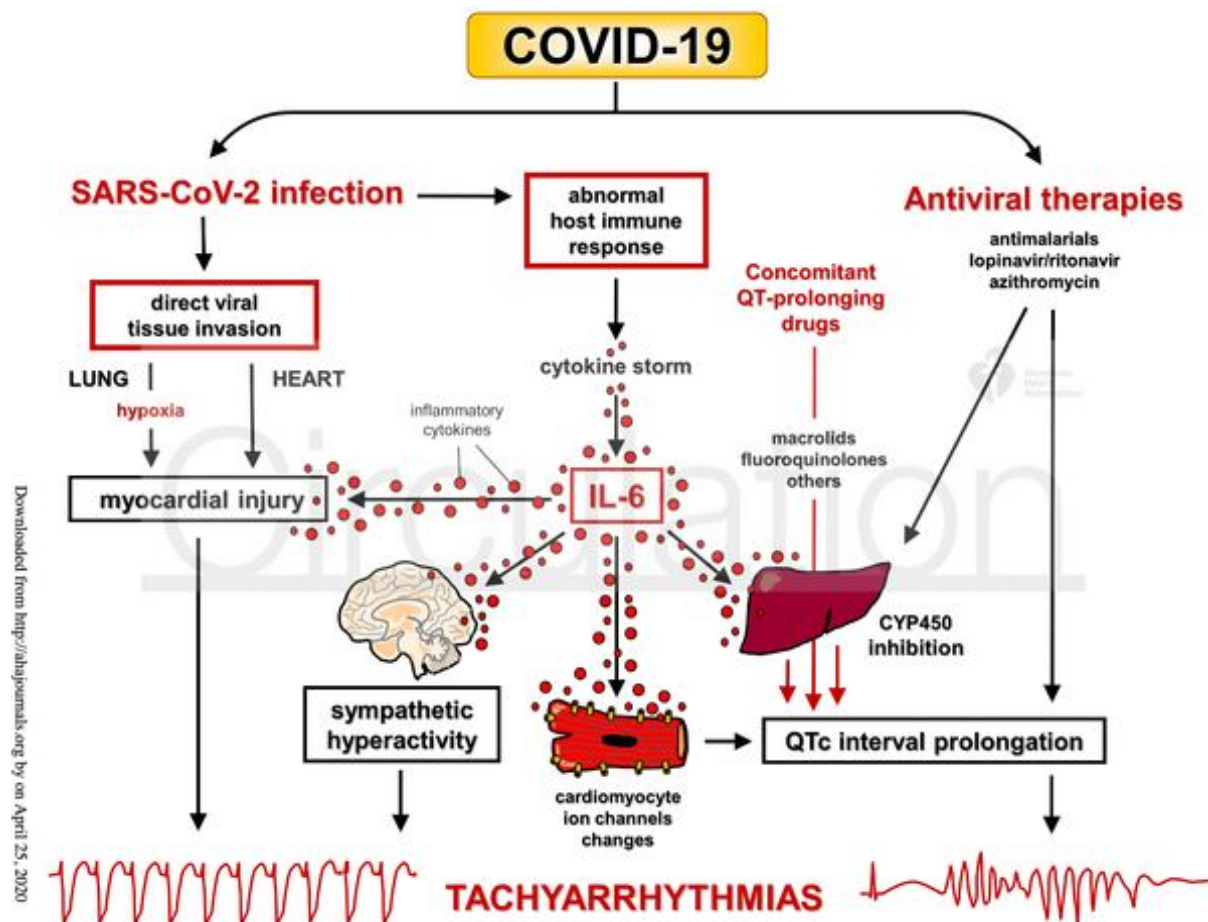


Figure 16 : Schéma montrant les différents facteurs des troubles du rythme cardiaque. (38)

3.1.8 La piste de la vascularite

-Selon cette étude réalisée par Varga Z et Al (40) les atteintes cardiovasculaires et les défaillances multiviscérales constatées dans les infections graves semblent sans lien apparent avec la pneumonie initiale.

-L'effet de la Covid-19 et plus particulièrement sur les récepteurs ACE2 présents dans l'endothélium vasculaire, serait **responsable d'une inflammation vasculaire systémique** provoquant les atteintes vasculaires, myocardiques, cérébrales, pulmonaire, rénale ou digestive.

*Les auteurs suggèrent que les groupes ayant en commun une **fonction endothéliale réduite** pour des maladies sous-jacentes comme l'hypertension artérielle, le diabète ou les maladies cardio-vasculaires risquent de développer des atteintes graves multiviscérales.*

Dans un autre article publié dans *The Lancet* par Perini P et Al **(41)** des cas d'ischémie aiguë de membre chez les patients atteints de la Covid-19, il y avait une série de 4 cas d'ischémie aiguë en une semaine à l'hôpital de Parme :

*2 patients sans facteur de risque cardiovasculaire, sous traitement préventif par HBPM ont présenté une ischémie aiguë.

*1 patient de 54 ans avec une ischémie bilatérale et récidivante après thrombectomie est décédé

*1 patient de 37 ans avec une ischémie aiguë de membre supérieur résolutive sous HNF.

Cette étude conclue entre l'association entre la Covid-19 et des événements vasculaires graves comme l'ischémie aiguë des membres. **(4)**

3.1.9 Les formes neurologiques

Dans cette revue de littérature publiée par Ahmad I et AL dans le *journal of clinical neuroscience* les principales manifestations et complications rapportées durant la Covid-19 sont rapportées dans le tableau ci-dessous **(42)** :

Neurological complications and manifestations of COVID-19.

Site	Manifestations and Complications
Central Nervous System	Dizziness Headache Acute cerebrovascular disease Impaired consciousness Transverse myelitis Acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy Encephalopathy Encephalitis Epilepsy Ataxia
Peripheral Nervous System	Hypogeusia Hyposmia, Neuralgia Guillain Barre syndrome Skeletal muscle injury

Tableau III : Complications et manifestations neurologiques lors de la Covid-19 classées en atteinte centrale et périphérique.

-D'après la publication de Ling Mao et al **(43)** dans le *JAMA* portant sur 214 patients :

*Un ensemble de 78 patients **(36,4%)** ont eu des manifestations neurologiques.

* Les patients atteints d'une infection sévère :

+ Étaient Plus âgés

+Avaient plus de troubles sous-jacents (en particulier l'hypertension)

+Présentaient moins de symptômes typiques de la COVID-19, tels que la fièvre et la toux.

*Les auteurs suggèrent que les patients présentant une infection plus sévère présentaient des manifestations neurologiques, telles que :

+Des maladies vasculaire cérébrales (Pour les cas sévères 5 [5,7%] versus pour les cas non sévère 1 [0,8%])

+Des troubles de la conscience (Pour les cas sévères 13 [14,8%] versus 3 pour les cas non sévères [2,4%])

+Des lésions musculaires squelettiques (Pour les cas sévères 17 [19,3%] versus 6 pour les cas non sévères [4,8%]) (43)

3.1.10 Les signes cliniques chez les enfants

-Dans une revue de littérature publié dans *JMV Journal of Medical Virology*, par Jiatong She et

Al (44) :

+ Les manifestations cliniques les plus courantes chez les enfants atteints de la COVID-19 sont :

*la fièvre

*la toux

- Ces deux symptômes sont parfois accompagnées :

* De fatigue

* De myalgie

* D'une congestion nasale

* Dun écoulement nasal

* D'éternuements

* De Maux de gorge

* De Céphalées

* D'étourdissements

* De vomissements

* De douleurs abdominales.

+Certains enfants peuvent être des porteurs asymptomatiques.

+Les manifestations atypiques :

* Se manifestant par des vomissements, de la diarrhée et d'autres symptômes gastro-intestinaux, ou seulement de l'asthme et de l'essoufflement.

-Le **premier cas grave d'infection infantile** signalé à Wuhan, en Chine, a commencé par des symptômes gastro-intestinaux, puis a évolué rapidement vers => un syndrome de détresse respiratoire aiguë sans présenter des manifestations respiratoires précoces évidentes.

Selon les caractéristiques cliniques des cas pédiatriques existants, les enfants atteints de la COVID - 19 peuvent être divisés en cinq types cliniques :

1) Infection asymptomatique.

2) Légère.

3) Fréquente.

4) Sévère.

5) Gravement sévère.

-Dans une autre étude, rapporté dans cette même revue de littérature, réalisé par Hu. T et Al sur 134 enfants diagnostiqués de la Covid-19 les auteurs

rapportent que (45):

Pour la Fièvre

***89** des enfants présentaient de la fièvre

***28** ne présentaient aucune fièvre.

*La ***durée*** de la fièvre était principalement de *1 à 2 jours* et la plus longue était de *8 jours*.

L'imagerie pulmonaire :

Sur 54 patients avec des scanners pulmonaires :

* **38** (70,4%) présentaient des ***opacités*** ou ***des exsudats en verre dépoli*** ou des **lésions infiltrantes**.

* **4** (7,4%) présentaient une condensation pulmonaire.

* **12** (22,2%) n'avaient aucune anomalie.

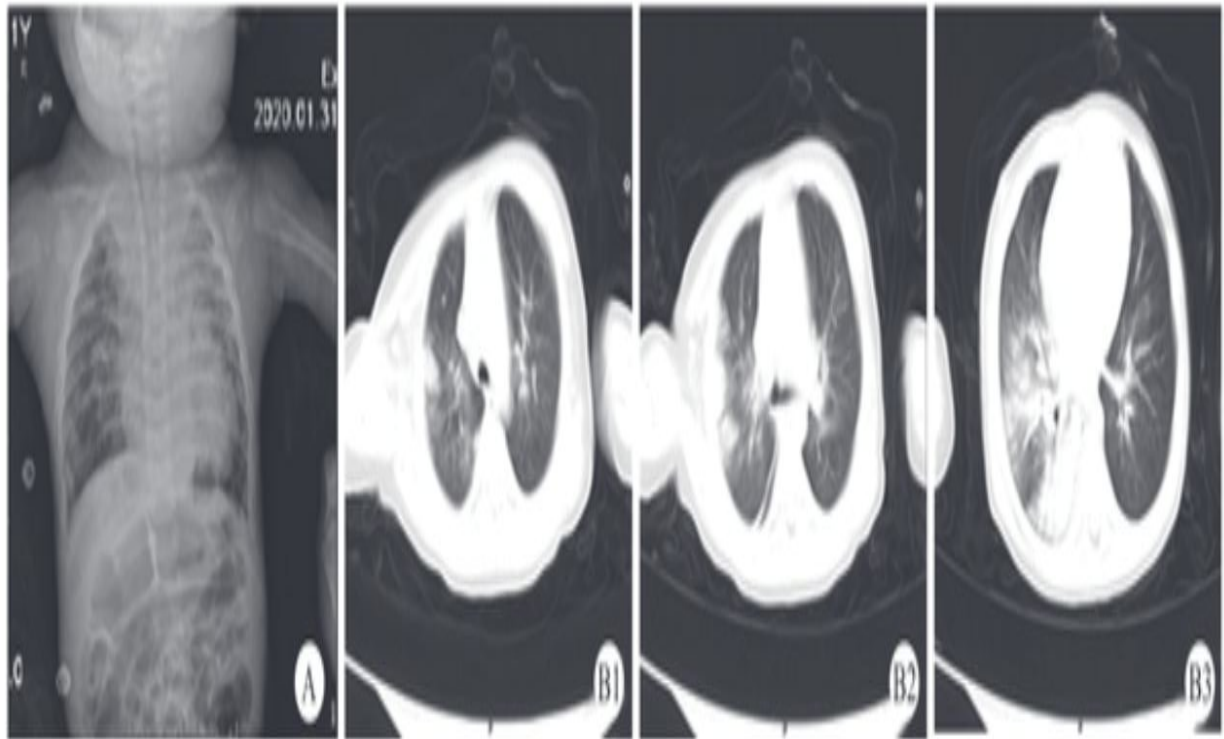


Figure 17 : Imagerie de deux cas sévères de Covid-19 à l'admission.

A : Radiographie pulmonaire chez un nourrissons de 8 mois

B1-B3 : TDM thoracique à des niveaux différents chez un enfant de 1 an montrant des images bilatérales en verres dépoli et des régions de condensations. (46)

Guérison et récupération :

- Selon les auteurs la plupart des enfants diagnostiqués avec la maladie présentent des *symptômes bénins, une récupération plus rapide, un temps de désintoxication plus court et un bon pronostic.*

Types et gravités et des manifestations cliniques comparant l'adulte et l'enfant :

- Une autre étude réalisé par XU Y et Al (47), rapportée dans cette revue analysant des tests PCR sur 745 enfants et 3174 adultes ayant des antécédents de

contact étroit avec des patients atteints de la COVID-19 ou dont les membres de la famille ont confirmé la COVID-19 les auteurs ont constaté que :

- *10 enfants ont été testés positifs, représentant 1,3% du nombre total d'enfants,

- *111 adultes ont été testés positifs, soit 3,5%.

Parmi les 10 enfants atteints de la COVID-19, la température corporelle, les tests sanguins de routine et les tests de tomодensitométrie thoracique ont montré que, par rapport aux adultes, les enfants atteints de la COVID-19 ***étaient moins malades et présentaient des symptômes moins évidents, et n'étaient pas typiques.***

Conclusion de la clinique

La liste des signes cliniques rapportés n'est pas exhaustive mais il est clair que la Covid-19 présente une large gamme de symptômes touchant différents systèmes et organes et compliquant ainsi la présomption clinique de la Covid-19 et remettant en question les arbres diagnostic devant d'autres symptômes.

3.2 Diagnostic virologique : Permet le diagnostic positif

3.2.1 Étape pré-analytique

-D'après la revue de littérature de Imane Jamaï Amir et Al (7) :

- * Des cas de contamination du personnel médical ont été rapportés,

- *En revanche aucun cas de contamination du personnel de laboratoire n'a été décrit.

-Selon les auteurs les précautions standards de manipulation des agents infectieux au laboratoire sont suffisantes, car les coronavirus sont sensibles

aux désinfectants classiques: virucides tels que l'hypochlorite de sodium 0,5 %, l'acide peracétique/peroxyde d'hydrogène, l'éthanol ou l'isopropanol à 70 %, et le glutaraldéhyde **(48)**

- Selon les recommandations de l'OMS :

*La **manipulation** des prélèvements microbiologiques d'un patient suspect de Covid-19 peut se réaliser dans un laboratoire de **sécurité biologique de niveau 2** en respectant les normes et recommandations de travail, surtout lors des manipulations pouvant entraîner accidentellement des aérosols, en mettant au préalable à disposition une conduite à tenir en cas d'incident.

-*La **culture** du virus doit se faire dans un laboratoire de **sécurité biologique de niveau 3**. **(48)**

3.2.2 Prélèvements

D'après la revue de littérature de Imane Jamaï Amir et Al :

-Actuellement, au Maroc le diagnostic spécifique de la Covid-19 est obtenu grâce à une RT-PCR spécifique sur un **écouvillonnage nasopharyngé**. **(7)**

- Les prélèvements à réaliser pour le diagnostic initial de la Covid-19 sont les suivants :

*Naso-pharyngé

*Prélèvement des voies respiratoires basses (crachats, LBA, ATB) en cas d'atteinte parenchymateuse

*Prélèvement sanguin **(48)**

3.2.3 Acheminement

Selon la même revue de littérature :

- +Le praticien doit avertir le laboratoire de la suspicion d'infection Covid-19.
- +Les échantillons respiratoires sont envoyés au laboratoire par un transporteur en utilisant un conditionnement de catégorie B (norme UN 3373) /triple emballage (tube – contenant rigide à visser – Biotainer rigide UN 3373).

=>*Les pneumatiques ne doivent **pas** être utiliser. (7)*

3.2.4 Étape analytique & Biologie moléculaire

3.2.4.1 L'amplification génomique

3.2.4.1.1 RT-PCR

- D'après la revue de littérature de Imane Jamai Amir et Al (7) :

Dès l'identification de l'agent pathogène, les chercheurs chinois ont partagé le génome viral. Deux protocoles ont alors été proposés :

*la RT-PCR en temps réel

*Le séquençage de nouvelle génération (49)

-Au Maroc, la détection qualitative de l'ARN viral se fait par la RT-PCR en plus des tests sérologiques rapides qui sont utilisés dans les différents centre de santé.

-Dans une étude, publié par Xie X et Al, et rapporté dans la même revue de littérature, sur 1 070 prélèvements obtenus chez 205 malades infectés par le Sars-CoV-2, afin de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement, le diagnostic a été réalisé par l'association des signes cliniques évocateurs et des signes radiologiques caractéristiques **(50)**

-Cette étude a montré que le prélèvement le plus sensible était par ordre décroissant :

- * **Le lavage broncho alvéolaire (93 %)**

- *Les expectorations (72 %),

- *Les écouvillonnages nasopharyngés (63 %)

- * Les écouvillonnages oropharyngés (32 %).

- Les auteurs recommande que ces deux derniers types de prélèvement **doivent être répété** pour atténuer le taux des faux négatifs **(4)**

-Bien que les études aient montré la présence du virus dans les selles, le sang et les urines, cependant leurs sensibilités restent médiocres (< 50 %) **(51))**.

- Une étude chinoise rétrospective réalisée sur 1 014 patients atteints de la Covid-19 et qui avait comme objectif de comparer la sensibilité et la spécificité de la RT-PCR et du scanner thoracique a montré que :

-La sensibilité du *scanner thoracique* est estimée à **97 %**, et la spécificité à **25 %**.

-La sensibilité de **65 %** et une spécificité de **83 %** pour *la RT-PCR*. **(52)**

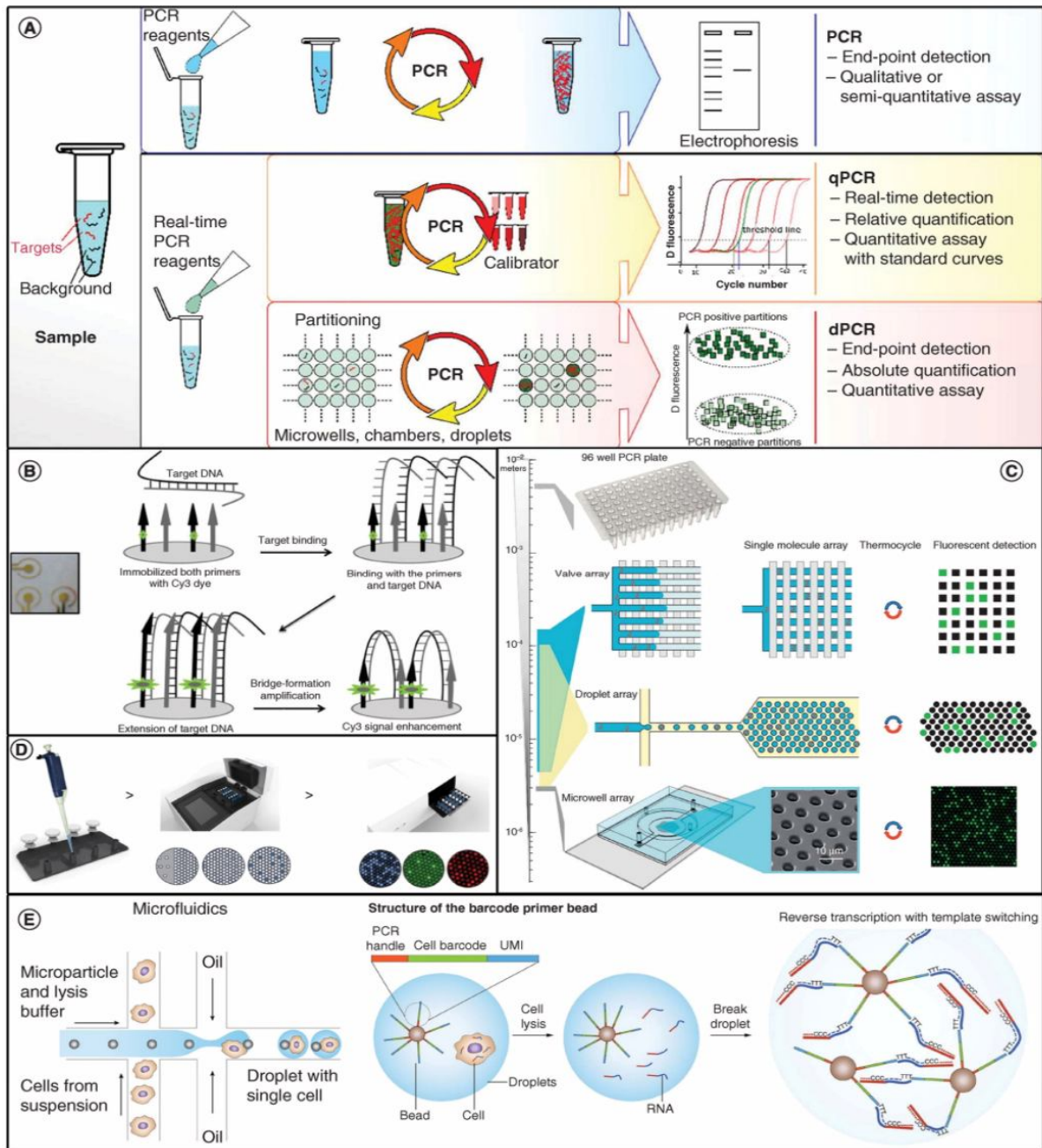


Figure 18 : Exemples actuels de techniques disponibles : PCR quantitative, PCR numérique à base de gouttelettes, PCR numérique à cristaux (cdPCR, cd= cristal digital), PCR en pont pour le séquençage de nouvelle génération et le séquençage de l'ARNm de cellules individuels.

3.2.4.1.2 RT-LAMP

- L'amplification isotherme médiée par boucle (LAMP = Loop-mediated isothermal amplification) est une technique développée par Notomi *et al* en 2000 (53) : C'est une méthode d'amplification visuelle rapide, sensible et efficace des acides nucléiques,

C'est une technique d'amplification d'acide nucléique isotherme c'est-à-dire que contrairement à la technologie de réaction en chaîne par polymérase (PCR), dans laquelle la réaction est effectuée avec une série d'étapes ou de cycles de température alternés, l'amplification isotherme est effectuée à température constante et ne nécessite donc pas de thermocycleur.

-Utilisation dans d'autres contextes épidémiques, dernièrement, cette méthode a été largement utilisée pour l'isolement des virus

- *De la grippe.

- *Du MERS-CoV.

- *Du virus du Nil occidental.

- *Du virus Ebola, du virus Zika.

- *Du virus de la fièvre jaune et d'une variété d'autres agents pathogènes.

-Utilisation dans la Covid-19 :

- * C'est Yan *et al* qui ont développé un test Lamp à transcription inverse (RT-Lamp) pour détecter le SARS CoV-2 chez les personnes atteintes de Covid-19 (54)

Dans une étude rapportée par la même revue de littérature ayant comme objectif de comparer l'efficacité de la RT-PCR et la RT-Lamp : les auteurs ont révélé que la sensibilité des deux tests est *identique*, l'étude a révélé aussi que la *spécificité* de ces deux techniques était supérieure à la sérologie (55).

3.2.4.2 Sérologies

En ce qui concerne les sérologies, de nombreuses options de tests sérologiques sont disponibles :

3.2.4.2.1 Tests antigéniques

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2. Ces tests peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés, des prélèvements des voies respiratoires basses. Comme les tests de RT-PCR, ils assurent le diagnostic précoce de la maladie dès la phase aiguë.

Rôle important de la sérologie en recherche et en surveillance, mais *ne sont pas recommandés pour établir un diagnostic* lors de détection des cas de COVID-19 comme l'a souligné l'OMS dans sa Newsroom du 8 Avril (56)

3.2.4.2.2 Tests sérologiques

Les tests sérologiques permettent la détection des anticorps (AC) spécifiques (immunoglobulines : IG) produits par l'organisme et dirigés contre le Sars-CoV-2.

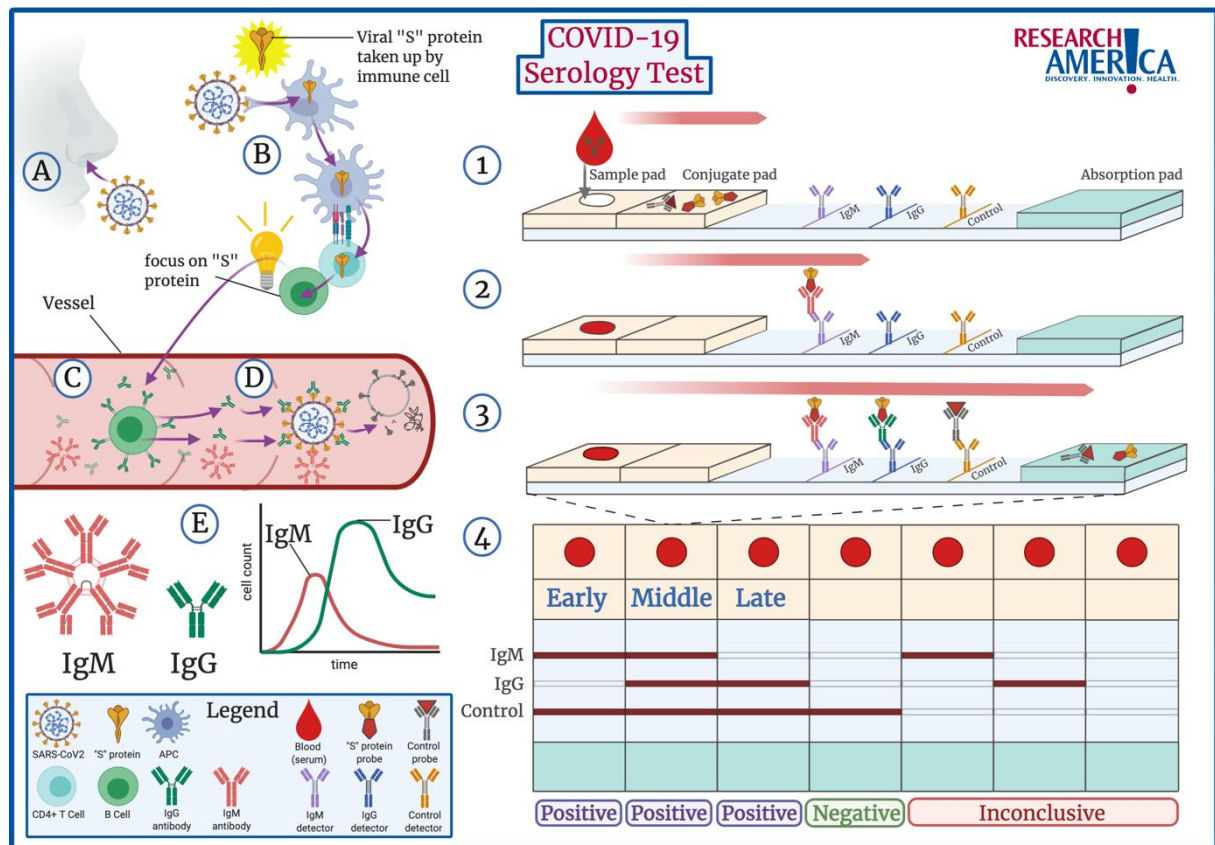


Figure 19: Schéma montrant le principe des tests sérologiques dans le diagnostic de la Covid-19. (57)

Intérêt :

- Ces tests réalisés sur des prélèvements de sang et pourraient être utilisés pour identifier les patients ayant développé une immunité vis-à-vis du SARS-CoV-2 qu'ils aient été symptomatiques ou pas.

- Préciser le statut sérologique de personnes exposées comme les personnels de santé.

- Enfin, ces tests peuvent également avoir une utilité dans le recueil des données épidémiologiques liées à la Covid-19.

Sensibilité et association avec la RT-PCR :

-**Les IgA** anti-protéine de la nucléocapside sont détectés dans un délai médian de **cinq jours** après l'apparition des premiers symptômes dans 85,4 % des cas

- **Les IgM** anti-protéine de la nucléocapside sont détectés dans un délai médian aussi **de cinq jours** après l'apparition des premiers symptômes dans 92,7 % des cas.

-**Les IgG** sont détectées dans un délai médian de **quatorze jours** après l'apparition des premiers symptômes dans 77,9 % des cas.

-L'association RT-PCR et test Elisa IgM détectent 98 ,6 %des cas

Une étude portant sur 173 patients a montré un délai plus long pour la détection des IgM anti protéine M, avec un délai médian de **douze jours. (7)**

Au Maroc une acquisition de 2 Millions de tests rapide d'orientation diagnostic (TROD) du laboratoire « Abbott » a permis d'effectuer ces tests dans les différents centres de santé de proximité du royaume.

Au Maroc le diagnostic de référence de la Covid-19 repose actuellement(30 novembre)sur l'isolement du génome viral par RT-PCR à partir des prélèvements respiratoires, mais la difficulté d'accès à cette technique, son coût, l'afflux importants de patients symptomatiques dans les centres de prélèvements augmentant le délai d'obtention des résultats, et le chiffre élevé de faux négatifs qu'elle comporte environ (30 %) a justifié l'utilisation de l'association de symptômes cliniques courants et d'une imagerie scannographique évocatrice pour poser le diagnostic de la Covid-19 et débiter le traitement selon les recommandations, pour éviter les complications liées au retard du diagnostic et au pourcentage élevé de faux négatifs.

3.3 Diagnostic Radiologique

-D'après la revue de littérature sur la Covid-19 du campus numérique de Médecine d'urgence en langue française (4) il faudrait privilégier la réalisation d'un scanner thoracique à la radiographie thoracique (qui est-elle est non indiqué).

-Le scanner ne devrait pas être recommandée pour le dépistage ou le diagnostic précoce mais selon cette étude publiée dans *le Lancet* (58) plutôt dans les situations symptomatiques, dans les cas où l'identification des sujets contacts étroits testés positifs et ayant des facteurs de risques et bien sûr dans le cas de la surveillance de l'évolution de la maladie.

- Lorsque la CRP est augmentée => **la TDM thoracique est sensible à 97%.**

-Seul la TDM thoracique a une **sensibilité de 88%.**

-L'échographie pulmonaire possède l'avantage d'être sensible et de montrer épaississement pleural, lignes B hétérogènes, îlots de condensation, à cela s'ajoute ses avantages classiques : son innocuité et sa disponibilité.

3.3.1 Les indications actuelles de l'imagerie

Indication ↕	Patient testé COVID+ ↕	Patient cas probable ou possible ↕
Pas d'imagerie	Patients pauci symptomatiques, sans comorbidités	Patients suspects sans signe de gravité clinique et sans comorbidités
Radio de thorax	La radiographie du thorax n'a d'indication que pour la recherche de diagnostics alternatifs (suspicion de pneumothorax, d'œdème pulmonaire) ou pour les patients de réanimation	
Scanner thoracique sans injection	Patients présentant des signes cliniques de gravité, ou bien s'aggravant secondairement	Patients probables ou possibles avec signes de gravité clinique ou avec comorbidités et pour lesquels le résultat de PCR ne peut être obtenu rapidement : scanner thoracique sans injection
Scanner thoracique avec injection	Patients de réanimation s'aggravant : scanner avec injection pour exclure une complication thrombo-embolique, en plus de l'appréciation de l'extension de la pneumopathie, et de la recherche d'apparition d'un pneumothorax sous ventilation	

Selon les recommandations de la HAS (59)

N° ↕	Réponse rapide ↕
n°1	Privilégier les structures d'hospitalisation publiques et privées pour l'utilisation du scanner thoracique à des fins de diagnostic et de suivi des lésions pulmonaires du COVID-19.
n°2	Réaliser un scanner thoracique en cas de symptômes respiratoires avérés relevant d'une prise en charge hospitalière, chez un patient RT-PCR + ou suspect, pour évaluer le degré de sévérité de l'atteinte pulmonaire et avoir un examen de référence.
n°3	Réaliser un scanner thoracique en cas de symptômes respiratoires relevant d'une prise en charge hospitalière pour orienter les patients en unité COVID-19 ou non COVID-19, en anticipation des résultats de RT-PCR qui ne sont pas immédiats et peuvent ne se positiver que secondairement.
n°4	Réaliser un scanner thoracique à visée pronostique en cas d'aggravation secondaire des symptômes.
n°5	Utiliser des comptes-rendus types afin de standardiser la description des images (disponibles sur le site de Société française de radiologie) (liens) ¹ .
n°6	Ne pas réaliser un scanner thoracique à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité pour le diagnostic du COVID-19. Cependant, chez l'adulte, en l'absence de disponibilité de test biologique rapide, la réalisation d'un scanner thoracique pour le dépistage de lésions pulmonaires silencieuses chez des patients de statut COVID non connu, peut être recevable en cas d'urgences (ne permettant pas d'attendre les résultats de la PCR) pour une autre pathologie, telles que : Interventions chirurgicales en urgence, (ORL, oncologie, etc.) ; Situations thérapeutiques urgentes (AVC, situation hémorragique, etc.).
n°7	Ne pas réaliser une radiographie du thorax à des fins de dépistage pour le diagnostic du COVID-19
n°8	Ne pas réaliser une échographie thoracique à des fins de dépistage pour le diagnostic du COVID-19.
n°9	Les résultats scanographiques observés dans le cadre de l'infection au COVID-19 ne sont pas spécifiques à cette infection.

Tableau IV et V : montrant les recommandations radiologiques de la HAS (Haute autorité de la santé France) (59)

3.3.2 Les lésions radiologiques

- Cette étude rétrospective *European Radiology* par Zhou et Al **(60)** portant sur 100 patients atteints de la Covid-19 qui ont bénéficié de 272 scanners thoraciques au total montrant :

* Sur le scanner thoracique initial des lésions pulmonaires périphérique dans 62% avec :

- + Un nombre de lésions plus élevés dans les lobes moyens et inférieurs que dans les lobes supérieurs
- + Presque deux fois plus élevés dans les zones postérieures par rapport aux zones antérieures.

* Sur le scanner thoracique évolutif réalisé entre J8 et J14 :

- + **l'aspect en verre dépoli** et la condensation parenchymateuse, avec dans 80% des cas des signes dits de réparation : lignes sous pleurales, bandes de fibrose.

* Sur le scanner tardif réalisés après 14 jours : les anomalies régressent significativement avec moins de 10% d'aspect de verre dépoli et de condensation.

L'embolie pulmonaire :

- Cette étude de la Radiology society of North America RSNA **publié** par Grillet F et Al **(61)**, montre que chez les patients présentant des signes cliniques sévères d'infection par le SARS-Cov2 :

* La proportion de patients atteints d'embolie pulmonaire aiguë était de 23% diagnostiqués à l'angioscanner pulmonaire.

*En analyse multivariée, l'embolie pulmonaire est associée à la ventilation mécanique (OR =Rapport des cotes =3.8 avec in IC de 95% [1.02 - 15], p=.049).

- Dans cette autre étude du RSNA publié par Léonard-Lorant et Al L'embolie pulmonaire est retrouvée dans **30%** des cas **(62)**.

-Ce taux est plus élevé que celui observé habituellement en réanimation. Un seuil élevé des D-Dimères à **2660 $\mu\text{g} / \text{L}$** permet de détecter l'ensemble des patients.

3.3.3 COVID-19 Reporting and Data System ou plus simplement CO-RADS:

- La société de radiologie néerlandaise a développé le CO-RADS en tant que

*Système pour évaluer la suspicion d'atteinte pulmonaire par la COVID-19 sur le scanner thoracique.

*Pour fournir une communication standardisée.

-Selon l'étude de Mathias Prokop et Al **(63)** le score CO-RADS :

* A été facilement adopté par les cliniciens pour faciliter la communication et l'optimisation du flux de travail.

* Permet d'évaluer la suspicion d'atteinte pulmonaire au scanner.

En conséquence selon les auteurs il doit être interprété avec la durée et le type de symptômes, ainsi que les résultats cliniques et biologiques, lorsqu'il s'agit de construire un diagnostic clinique de la COVID-19 avec ou sans atteinte pulmonaire avant que, les résultats et la faisabilité, des tests RT-PCR ne soient disponibles.

CO-RADS*		
Level of suspicion COVID-19 infection		
		CT findings
CO-RADS 1	No	normal or non-infectious abnormalities
CO-RADS 2	Low	abnormalities consistent with infections other than COVID-19
CO-RADS 3	Indeterminate	unclear whether COVID-19 is present
CO-RADS 4	High	abnormalities suspicious for COVID-19
CO-RADS 5	Very high	typical COVID-19
CO-RADS 6	PCR +	

Tableau VI : montrant le score CO-RADS avec les anomalies radiologiques correspondantes et la présomption de l'infection par Covid-19.

CO-RADS 0: est choisi si aucune des cinq catégories ne peut être attribuée en raison d'analyses incomplètes ou de qualité insuffisante, par exemple en raison d'artefacts graves dus à la toux ou à la respiration.

CO-RADS 1 : - implique un *très faible niveau de suspicion d'atteinte pulmonaire* par la COVID-19 sur la base des résultats d'un scanner normal ou d'un scanner d'étiologie non infectieuse non équivoque.

Selon les auteurs la définition de : *l'emphysème léger ou sévère, les nodules périciffuraux, les tumeurs pulmonaires ou la fibrose* sont classés comme CO-RADS 1.

CO-RADS 2 : - implique un faible niveau de suspicion d'atteinte pulmonaire par COVID-19 sur la base des résultats scannographiques dans les poumons qui sont typiques de l'étiologie infectieuse qui sont considérés comme non compatibles avec la COVID-19.

-Les exemples sont la *bronchite, la bronchiolite infectieuse, la bronchopneumonie, la pneumonie lobaire et l'abcès pulmonaire*. Les caractéristiques comprennent un signe d'arbre dans le bourgeon, un motif nodulaire centrilobulaire, une condensation lobaire ou segmentaire et une cavité pulmonaire.

CO-RADS 3 : -Implique des résultats équivoques pour l'atteinte pulmonaire du COVID-19 sur la base de caractéristiques tomодensitométriques, qui peuvent également être trouvées dans d'autres pneumonies virales ou étiologies non infectieuses.

-Les résultats comprennent un *verre dépoli périciffilaire*, un *verre dépoli extensif homogène* épargnant certains lobules pulmonaires secondaires, ou du *verre dépoli avec un épaississement septal interlobulaire lisse* avec ou sans épanchement pleural en l'absence d'autres résultats tomодensitométriques typiques.

-CO-RADS 3 comprend également de petites opacités de verre dépoli qui ne sont pas centrilobulaires (sinon CO-RADS 2) et non situées à proximité de la plèvre viscérale (sinon CO-RADS 4).

-En outre, il contient des schémas de ***condensation compatibles*** avec l'organisation de la pneumonie sans autres résultats typiques de la COVID-19.

CO-RADS 4 : - implique un **niveau élevé de suspicion d'atteinte pulmonaire** par la COVID-19 sur la base des résultats tomodensitométriques, qui sont typiques pour la COVID-19 mais montrant un certain chevauchement avec d'autres pneumonies (virales).

-Les résultats sont ***similaires à CO-RADS 5 mais ne sont pas localisés*** en contact avec la plèvre viscérale ou sont localisés strictement unilatéralement, sont dans une distribution ***péribronchovasculaire*** prédominante ou se superposent à des anomalies pulmonaires préexistantes diffuses sévères.

CO-RADS 5 : implique un **niveau très élevé de suspicion d'atteinte pulmonaire** par la COVID-19 sur la base des résultats tomodensitométriques typiques

-Les caractéristiques obligatoires sont :

*Des ***opacités en verre dépoli***, avec ou sans consolidation, dans ***les régions pulmonaires proches des surfaces pleurales viscérales***, y compris les fissures, et une distribution bilatérale multifocale.

Typical features for pulmonary involvement of COVID-19
Obligatory features: • ground-glass opacities, with or without consolidations, in lung regions close to visceral pleural surfaces, including the fissures (subpleural sparing is allowed) <i>AND</i> • multifocal bilateral distribution Confirmatory patterns: • ground-glass regions - unsharp demarcation, (half) rounded shape - sharp demarcation, outlining the shape of multiple adjacent secondary pulmonary lobules • crazy paving • patterns compatible with organizing pneumonia • thickened vessels within parenchymal abnormalities found in all confirmatory patterns

Tableau VII : montre les aspects typiques à la tomodensitométrie de la Covid-19.

- CO-RADS 5 nécessite la présence *d'au moins un schéma de confirmation, qui s'aligne sur l'évolution temporelle de la maladie* :

- * Au début le motif qui a été décrit de la COVID-19 est dominé par de ***multiples zones de verre dépoli***, qui montrent souvent une démarcation (moitié) arrondie et floue, mais peuvent être accompagnées de zones de verre dépoli nettement délimitées qui soulignent la forme de multiples lobules pulmonaires secondaires adjacents.

* Plus tard le motif de **pavage fou** (crazy paving), qui a été décrit comme apparaissant au cours de la maladie, montre des lignes intralobulaires visibles. À mesure que la maladie progresse, des condensations croissantes se produisent dans les zones de verre dépoli.

*Enfin, des opacités ressemblent à une pneumonie organisée, telles que des signes **de halo inversé** ou **de verre dépoli** avec des consolidations sous-pleurales étendues et des bronchogrammes aériens. Des bandes curvilignes sous-pleurales ou des bandes de verre dépoli avec ou sans consolidation dans un motif arqué et attaché avec de petites connexions à la plèvre sont également considérées comme typiques. Les vaisseaux épaissis dans les anomalies pulmonaires sont typiques et fréquemment trouvés dans tous les autres modèles de confirmation

CO-RADS 6 : a été introduit pour indiquer les cas de la COVID-19 prouvé typiquement par un **test RT-PCR positif**.(63)



Anomalies hématologiques lors de la COVID 19



4 Anomalies hématologiques lors de la COVID 19

Des anomalies des paramètres hématologiques associés à la COVID-19 sont apparues dans les premières séries chinoises publiées par exemple la série de Chen N et al publié dans *Lancet* le 15 février sur 99 cas qui a révélé que 6% des patients avaient un temps de céphaline et activateur (TCA) élevé, 5% un TP diminué, 36% un D-dimère élevé et une augmentation des biomarqueurs de l'inflammation, y compris l'interleukine-6 (IL-6), la vitesse de sédimentation des érythrocytes et la protéine C-réactive, dans la même série une thrombocytopénie est survenue chez 12%. (64)

Ces résultats ainsi que d'autres ont suscité l'intérêt des chercheurs à explorer les variations des différents paramètres hématologiques au cours de la Covid-19.

pour dresser un(des) éventuel(s) profils hématologiques de l'atteinte par la Covid-19 et son éventuel corrélation avec le pronostic et la gravité de la maladie.

Nous essaierons d'étudier les différents paramètres ayant une modification significative.

4.1 Les leucocytes

- **D'après** la revue de littérature publiée par Kaur S et Al dans *Blood Rev* (27) :

Au cours de la phase précoce :

=>La plupart des patients présentent une numération leucocytaire normale.

Dans les stades ultérieurs

=>une leucopénie ou une leucocytose peuvent survenir, mais la leucopénie est la plus fréquemment rapportée.

4.1.1 Les lymphocytes

Les lymphocytes représentent les principaux médiateurs de la réponse immunitaire adaptative cellulaire et humorale, toute modification quantitative ou qualitative des lymphocytes s'associera à une anomalie de la réponse immunitaire.

Les infections virales sont souvent associées à des anomalies de la lignée lymphocytaire comme le montre Dymond dans *Viral Immunology*(65)

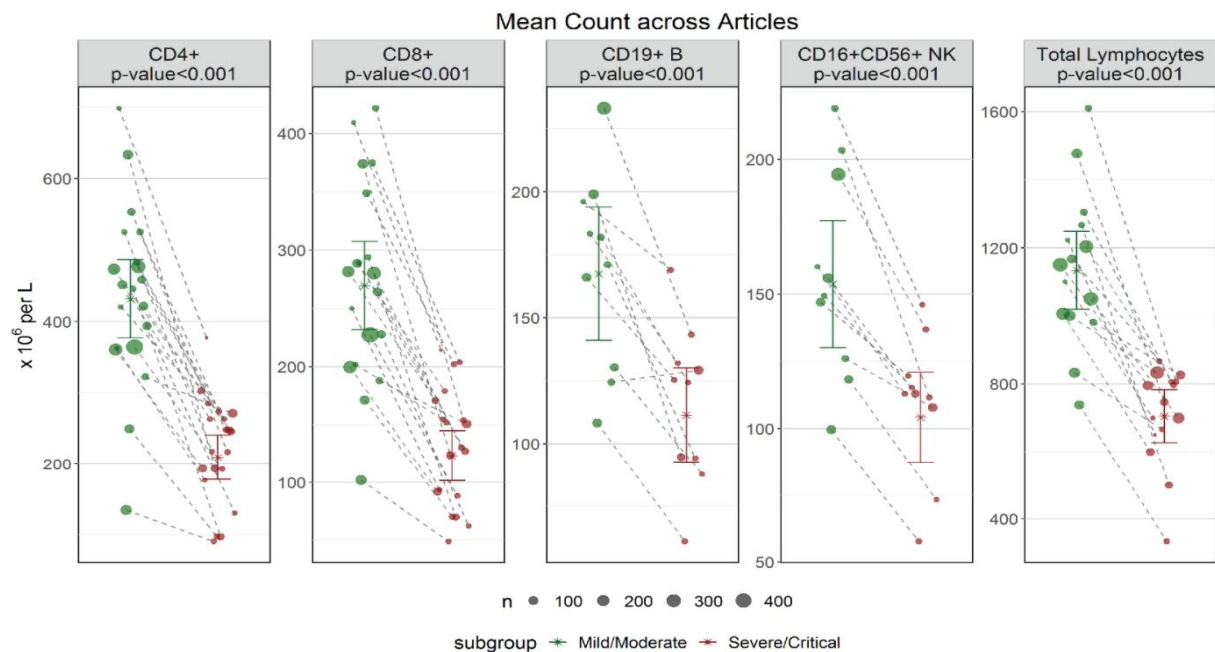
Rodriguez et Al ont réalisé une métaanalyse de 8 études portant sur 511 patients et ont trouvé une lymphopénie chez 43,1% des patients. (66)

Dans une méta-analyse publié par Wei Huang (67) et Al sur les 20 études sélectionnées comprenant un total de 3 017 sujets avec des numérations de cellules CD4 + :

- 2 311 étaient classés comme « légers / modérés » (76,6%)

- 706 étaient classés comme « graves / critiques » (23,4%).

Le nombre moyen de cellules dans les groupes COVID-19 «léger / modéré» et « sévère / critique », rapportés dans chaque publication est présenté ci-dessous :



	CD4+ T Cell		CD8+ T Cell		CD19+ B Cell		CD16+CD56+ NK Cell		Total Lymphocyte	
	Mild/ Moderate	Severe/ Critical	Mild/ Moderate	Severe/ Critical	Mild/ Moderate	Severe/ Critical	Mild/ Moderate	Severe/ Critical	Mild/ Moderate	Severe/ Critical
N	2311	706	2246	638	912	358	912	358	2124	1033
Average	432	210	269	123	167	111	154	104	1134	705
95% CI LB	377	178	232	101	141	93	130	87	1019	627
95% CI UB	487	241	307	145	194	130	177	121	1248	783
Fold Change	2.1		2.2		1.5		1.5		1.6	

Figure 20: Nombre moyen de cellules pour chaque sous-population de lymphocytes chez les patients COVID-19 légers / modérés et sévères / critiques dans tous les articles. Chaque cercle plein représente le nombre moyen de cellules dans un article et la taille du cercle représente la taille relative de l'échantillon pour la moyenne. Les points de données appariés du même article sont connectés. La valeur moyenne du nombre de cellules dans tous les articles est également indiquée (67)

⇒ Nous remarquons que le nombre de cellules est constamment plus bas dans le « groupe sévère / critique » par rapport au « groupe légers / modérés », et que les différences dans la moyenne de la valeur du nombre de cellules entre les deux groupes de patients est statistiquement significatif pour tous les sous populations de lymphocytes aussi.

On note également que les changements de valeurs entre les groupes « légers / modérés » et « sévères / critiques » pour les nombres moyens de lymphocytes *T CD4 et CD8* sont plus importants que pour le nombre moyen de **lymphocytes B**, le nombre des *lymphocytes NK* et le nombre *des lymphocytes totaux*.

=> Dans cette même meta-analyse, les auteurs rapportent que les numérations absolues des sous-populations de lymphocytes se sont avérées significativement plus faibles, en moyenne, chez les sujets du « groupe sévère / critique » par rapport aux numérations absolues dans le groupe « léger / modéré » => ce qui suggérerait que les lymphocytes totaux pourraient être utilisé comme ***un critère de gravité*** et un *critère pronostic*.

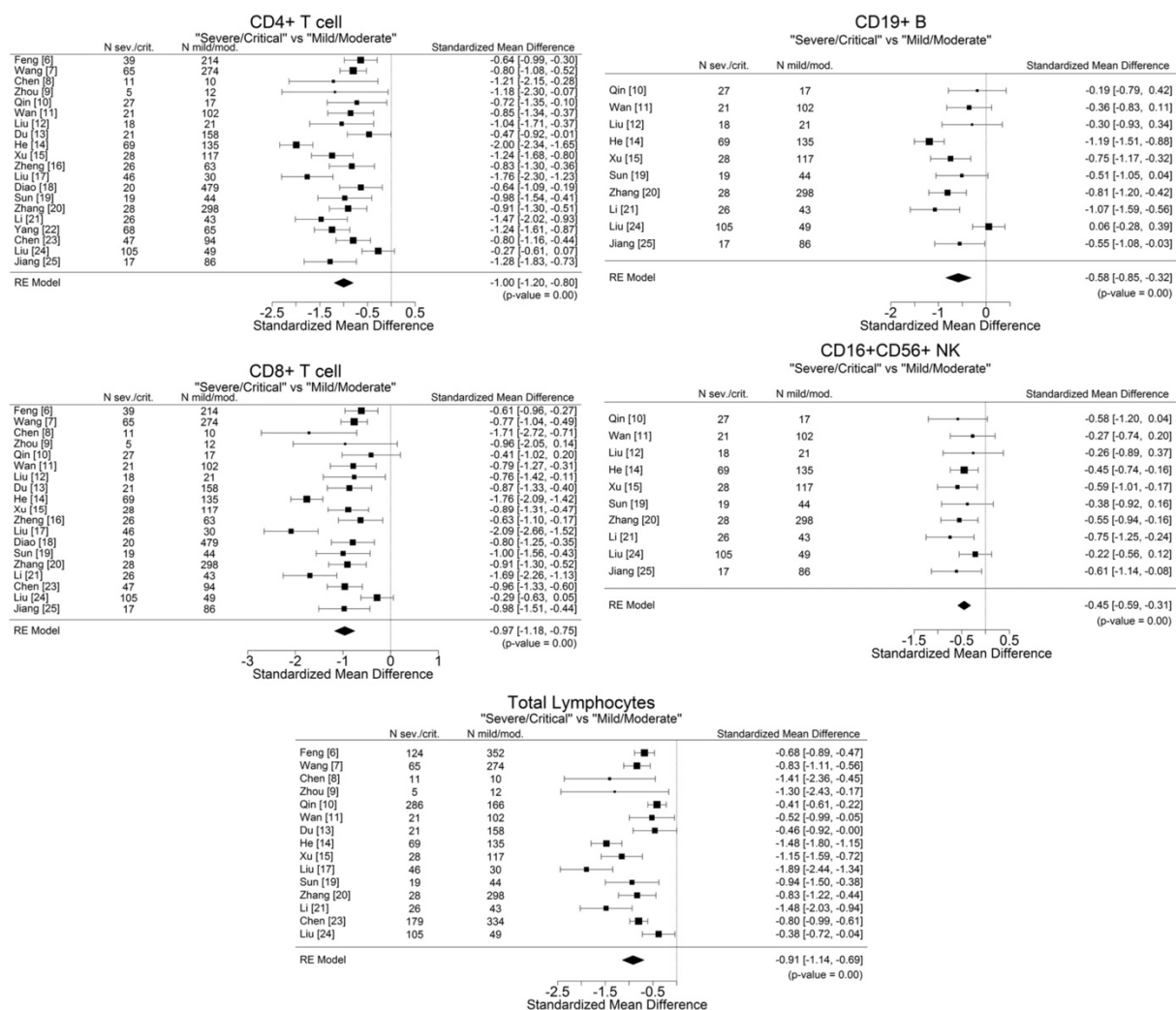


Figure 21: Différences moyennes standardisées (DMS) entre les groupes de maladies “légères / modérées” et “sévères / critiques”, avec un intervalle de confiance à 95% (IC à 95%), chez les patients atteints de COVID-19. Il existe un panel pour les lymphocytes totaux, ainsi que des panels pour chaque sous-population. Les DMS avec des résultats IC à gauche de la ligne verticale 0 indiquent une différence négative, c'est-à-dire que le nombre moyen dans le groupe sévère / critique était significativement inférieur à celui du groupe léger / modéré. Veuillez noter que la largeur des IC individuels est fonction de la taille de l'échantillon et de la variabilité rapportée dans chaque publication (67)

Dans une étude Descriptive et prospective publié dans *NATURE* par Li Tan et Al (68)

Les chercheurs ont analysé rétrospectivement et prospectivement les anomalies de la NFS des patients guéris et décédés :

A/Pourquoi les auteurs ont choisi d'étudier le « LYM% » = pourcentage de lymphocytes sanguins et pas le nombre de lymphocytes (valeurs absolues) ?

Sélection des cas :

Au début les auteurs ont sélectionné au hasard cinq cas de décès et ont surveillé les changements dynamiques dans les NFS pour chaque patient, du début de la maladie jusqu'au décès, Bien que l'évolution de la maladie chez chaque patient ait été différente, les variations inter-quotidiennes de la plupart des paramètres étudiés ont été assez constantes chez les cinq patients et parmi tous les paramètres.

=> le *pourcentage de lymphocytes sanguins (LYM%)* était le *plus significatif* et *le plus cohérent* avec l'évolution de l'état des malades jusqu'au décès.

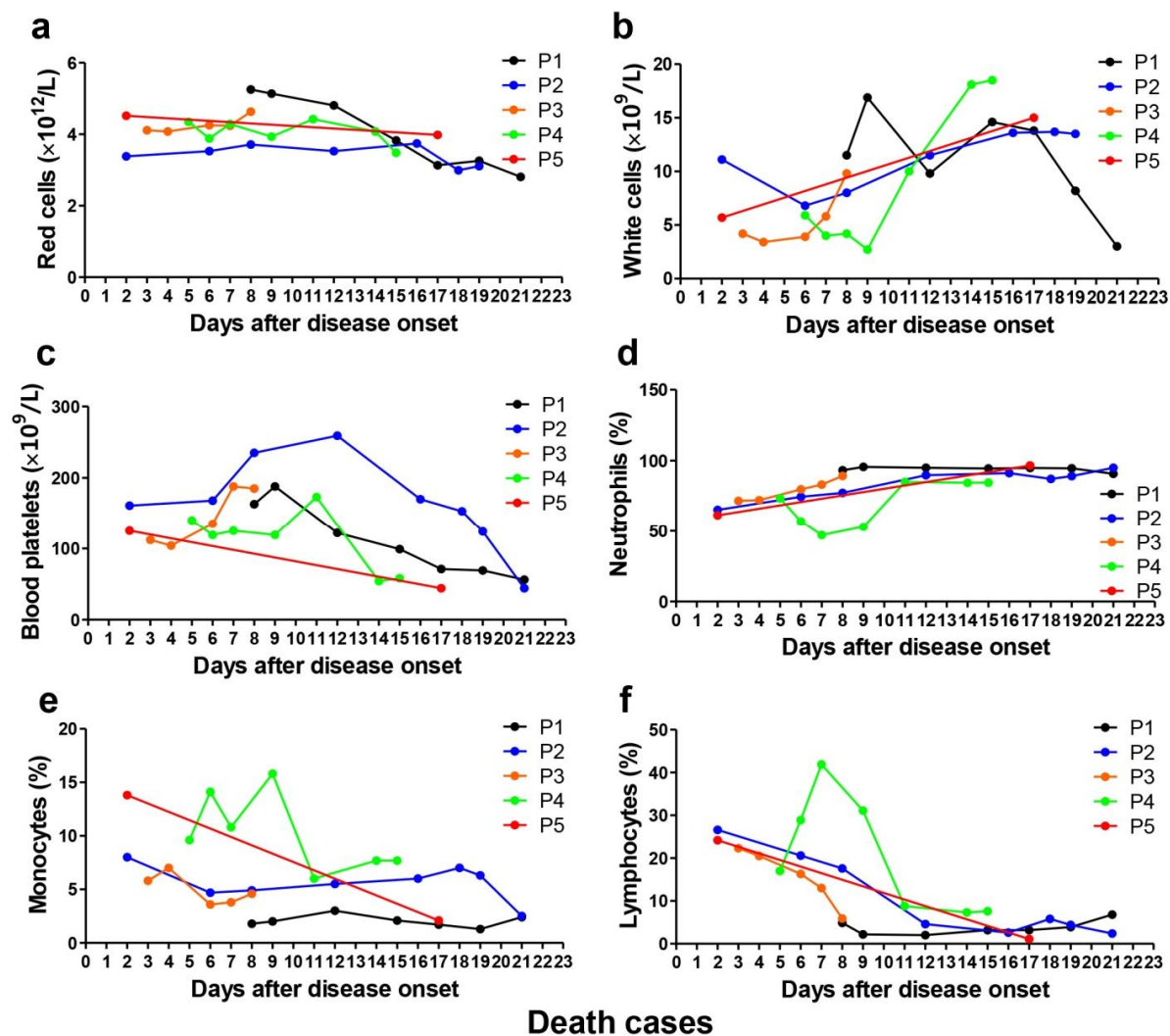


Figure 22 : Les variations inter-quotidiennes de plusieurs éléments de la NFS chez les patients décédés. (68)

Pour confirmer la relation entre le % LYM sanguin et l'état du patient, les chercheurs ont décidé ensuite d'augmenter la taille de l'échantillon : en augmentant le nombre des patients décédés dans l'étude à 12 ayant (un âge moyen de 76 ans et une durée thérapeutique moyenne de 20 jours).

-Les chercheurs ont également sélectionné au hasard sept cas ayant (un âge moyen de 35 ans et ils ont bénéficié d'une durée thérapeutique moyenne de 35 jours) présentant des symptômes sévères, et les résultats de leurs traitements.

- 11 cas ayant (âge moyen de 49 ans et une durée thérapeutique moyenne de 26 jours) présentant des symptômes modérés et les résultats de leurs traitements.

Résultat :

-LYM% des « patients sévères » ont *diminués initialement*, puis ont augmenté à plus de 10% jusqu'à la sortie.

-Pour le% LYM des patients « modérés » fluctuait très peu après le début de la maladie et était *supérieur à 20%* à la sortie.

=> les auteurs suggèrent qu'à partir de ces résultats le % de LYM peut être éventuellement utilisé dans un cadre *pronostic* chez les patients COVID-19 il suggèrent aussi son utilisation dans la *définition de la gravité*.

Malgré l'importance des résultats on peut critiquer cette étude sur un point essentiel :

La petite taille de l'échantillon étudiée ce qui affecte la valeur des suggestions, d'autre études sur un échantillon plus important sont nécessaires pour pouvoir adopter ces suggestions.

Dans la même étude les auteurs ont mis en place un modèle (TLM)= « Temps-LYM% Model » :

Afin d'établir un modèle temps-LYM% (les auteurs ont regroupé tous les décès et les cas guéris), afin de classer les malades et prédire le pronostic (Voir figure 22b).

La définition du TLM s'est fait comme suit : « les patients ont un% de LYM variable après le début du COVID-19 :

->Au premier point temporel (TLM-1) de 10 à 12 jours après l'apparition des symptômes

- Les patients avec LYM% > 20% sont classés comme de « type modéré et peuvent récupérer rapidement ».

- Les patients avec LYM% <20% sont classés comme de « type sévère ».

->Au 2ème moment (TLM-2) de 17 à 19 jours après l'apparition des symptômes :

- Les patients avec un% de LYM > 20% sont en convalescence ;

- Les patients avec 5% <LYM% <20% sont toujours en danger et nécessitent une surveillance

- Les patients avec LYM% <5% deviennent gravement malades avec un taux de mortalité élevé et nécessitent des soins intensifs.

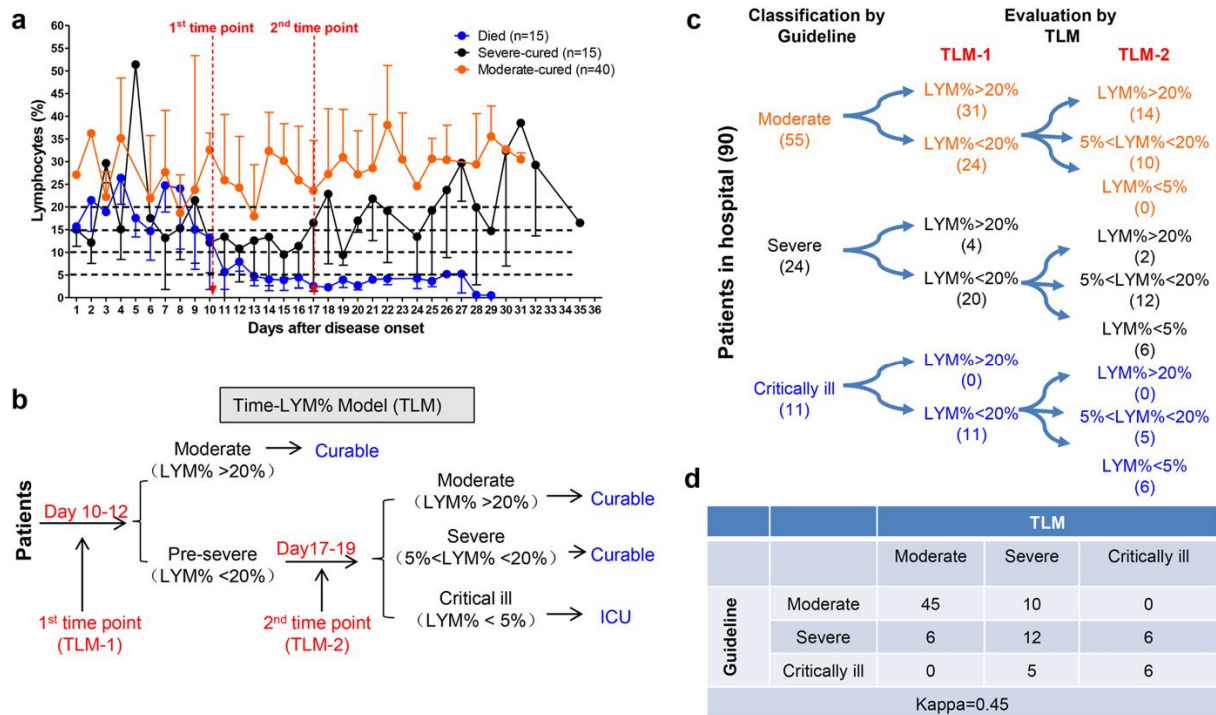


Figure 23: montre l'établissement et la validation du modèle Time-LYM% (TLM) chez les patients atteints de la COVID-19.

Pour valider la fiabilité du TLM les chercheurs ont sélectionnés 90 patients hospitalisés pour la COVID-19 classés par les dernières recommandations 5^{ème} édition (au moment de la réalisation de la recherche) et **ont été redéfinis avec TLM**, les résultats étaient comme suit :

A) Dans les 55 des « cas modérés » :

TLM-1 : LYM% Inférieur à 20% dans 24 cas.

TLM-2 : LYM% de tous ces patients était supérieur à 5%

=> Cela signifie que ces patients se rétabliraient bientôt.

B) Dans 20 des 24 « cas graves » :

TLM-1 : LYM% a été inférieur à 20%.

TLM-2 : LYM% a été <5% dans six cas, indiquant un **mauvais pronostic**.

C) Finalement chez 11 des 11 **patients gravement malades**

TLM-1 : LYM% à était inférieur à 20%.

TLM-2 : LYM% de ces patients à était inférieur à 5% dans six cas =>cela suggèrerait un mauvais pronostic selon les auteurs.

La méta-analyse réalisé par Francisco Alejandro Lagunas-Rangel et Al analysant les données de 828 patients dont 407 patients avaient une maladie grave (49,15%), à partir d'études menées toutes en Chine, a analysé plusieurs paramètres (voir paragraphe PNN) dont les valeur de LCR(Rapport lymphocytes sur CRP) et qui a trouvé ce qui suit :

Les valeurs LCR (Lymphocytes to C reactive Proteine Ratio =Rapport lymphocytes sur la CRP) étaient significativement diminuées (SMD = -0,912, IC à 95% = -1,275 a -0,550).

/ Conclusion et commentaire :

La lymphopénie et les rapports qui en découlement, semblent être des indicateurs qui être fiable pour prédire le pronostic et la gravité de la COVID-19, mais une étude sur des échantillons plus représentatifs serait souhaitable.

Dans un autre article publié par Fang Wang et Al dans *The Journal of Infectious Diseases*, sur **60 patients** atteints de la COVID-19 et qui analyse l'évolution du nombre total de lymphocytes après le traitement et sur l'efficacité clinique Après l'hospitalisation. (69)

Le traitement, et la réponse clinique :

-28 patients (47%) ont été traités par inhalation d'oxygène.

- 27 (45%) par corticostéroïde intraveineux.

-41 (68%) par traitement antiviral.

-23 (38%) par amplificateur immunitaire.

-Le traitement antiviral le plus courant était l'administration d'Arbidol (37%) et l'inhalation d'interféron (32%), et 50% des patients ont reçu plusieurs antiviraux.

-Dans le traitement immunitaire, 32% et 10% des patients ont reçu respectivement de la thymalfasine et des immunoglobulines.

-Après 1 semaine de traitement :

* 37 patients (67%) ont atteint une réponse clinique

* 18 (33%) n'ont pas atteint une réponse clinique.

Résultats des lymphocytes :

-Chez les patients répondeurs après le traitement :

* Les lymphocytes totaux, les lymphocytes T CD8 +, les lymphocytes B
=>ont *augmenté* de manière significative après le traitement

* Les lymphocytes T CD4 +, Rapport CD4 + / CD8 + et cellules NK =>
aucun changement significatif n'a été détecté (voir figure 23)

-Chez les patients ne répondant pas :

*Aucun changement significatif n'a été détecté dans les sous-population de lymphocytes.

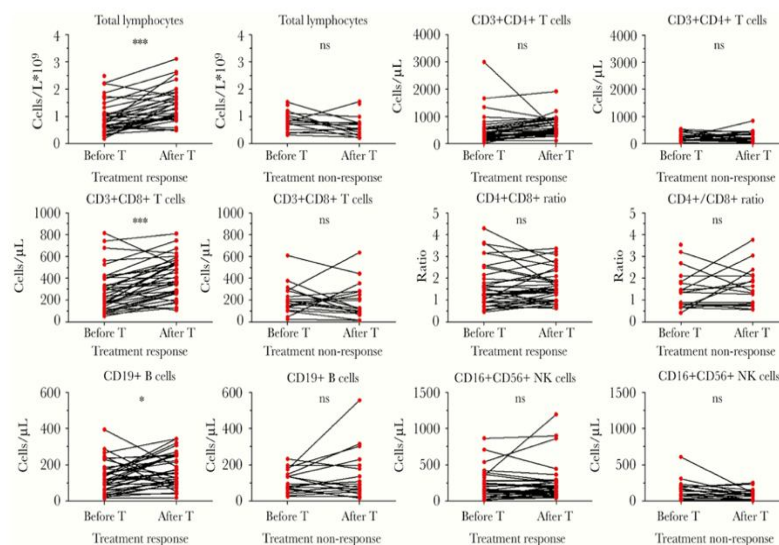


Figure 24: Montre l'allération des sous- populations lymphocytaires périphériques chez les patients cliniquement réactifs et non réactifs atteints de pneumonie COVID-19 avant (before T = avant Taitement) après 1 semaine de traitement (after T=après Traitement).

- De manière comparative les auteurs ont noté :

* Pour le traitement aux corticostéroïdes : une *augmentation de manière significative* des **lymphocytes totaux**.

*Pour le traitement antiviral : une *augmentation de manière significative* des **lymphocytes totaux, les lymphocytes T CD4 +, les lymphocytes T CD8 + et les lymphocytes B** (données non présentées).

Conclusion :

Ces résultats prometteurs montrant la corrélation entre la réponse au traitement et les lymphocytes totaux ou ses sous-populations pourraient être un indicateur d'amélioration associés bien sûr aux autres critères d'amélioration clinique.

4.1.2 Les PNN (Polynucléaires Neutrophiles)

Les PNN ont classiquement été considérés comme de simples cellules effectrices du système immunitaire inné avec des fonctions pro-inflammatoires.

- Plus récemment, il est devenu de plus en plus clair que les neutrophiles sont, en fait, des cellules complexes capables d'un vaste éventail de fonctions spécialisées.

-Bien que les neutrophiles soient sans aucun doute des effecteurs majeurs de l'inflammation aiguë, plusieurs éléments indiquent qu'ils contribuent également aux états inflammatoires chroniques et aux réponses immunitaires adaptatives. (70)

-Dans cette étude prospective de Jingyuan Liu et Al qui inclus 61 patients infectés par la COVID-19 traités à l'hôpital Beijing Ditan du 13 au 31 janvier 2020 comme une cohorte *test*, et 54 patients inclus du 1er au 24 février 2020 en tant qu'une cohorte de validation. (71)

-Dans cette étude, les données de 115 patients atteints de la COVID-19 ont été analysées, les caractéristiques de base des patients des cohortes de dérivation et de validation ont été décrites et comparées, et les changements des résultats de laboratoire et des caractéristiques d'imagerie ont été démontrés.

Les facteurs de risque indépendants liés aux maladies graves ont été examinés.

=> Les résultats ont montré que le *rapport Neutrophile/lymphocytes NLR* était le facteur pronostique le **plus important** pour le pronostic, suivi de l'âge.

De plus, selon le NLR et la stratification par âge, permet d'avoir une idée sur l'incidence des patients gravement malades avec :

-50% chez les patients ayant un $NLR \geq 3,13$ et âgés ≥ 50 ans.

-9,1% chez les patients ayant un $NLR < 3,13$ et âgés ≥ 50 ans.

La stratification du risque du NLR en fonction de l'âge faciliterait la prise en charge des patients.

1. Les patients âgés de < 50 ans et avec un :

- $NLR < 3,13$ sont très **peu susceptibles** de développer une maladie grave et peuvent être traités dans un hôpital communautaire ou en isolement à domicile.

- Avec $NLR \geq 3,13$ ont un **faible risque de** développer une maladie grave doivent être traités dans un service d'isolement général sous une étroite surveillance.

2. Les patients âgés de ≥ 50 ans et avec un :

- $NLR < 3,13$: ont un risque **modéré** de développer une maladie grave, et l'admission en salle d'isolement avec monitoring respiratoire et mesure de soins générales étaient nécessaires pour ces patients.

- $NLR \geq 3,13$ ont un **risque élevé** de développer une maladie grave et doivent être préparés à être transférés en USI pour une éventuelle ventilation invasive.

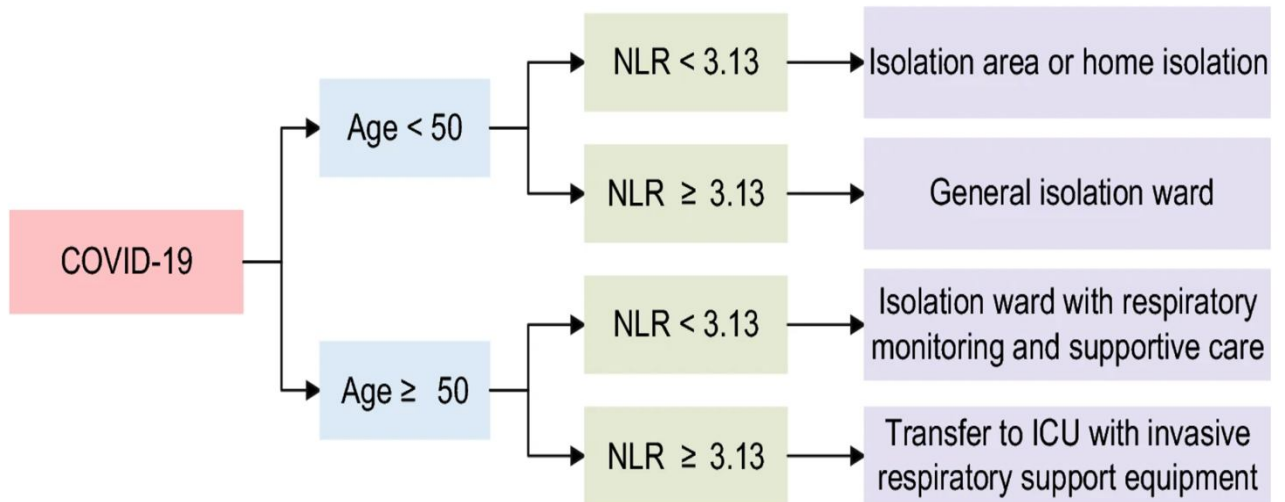


Figure 25: montrant l’algorithme de gestion de la pneumonie COVID-19 en prenant en compte deux paramètres : l’âge et le NLR (rapport neutrophiles/ lymphocytes)

=> Cette étude a l’avantage d’inclure trois paramètres importants :

- Deux biologiques regroupés dans le NLR = rapport neutrophile sur lymphocytes.**
- Un paramètre clinique : l’âge.**

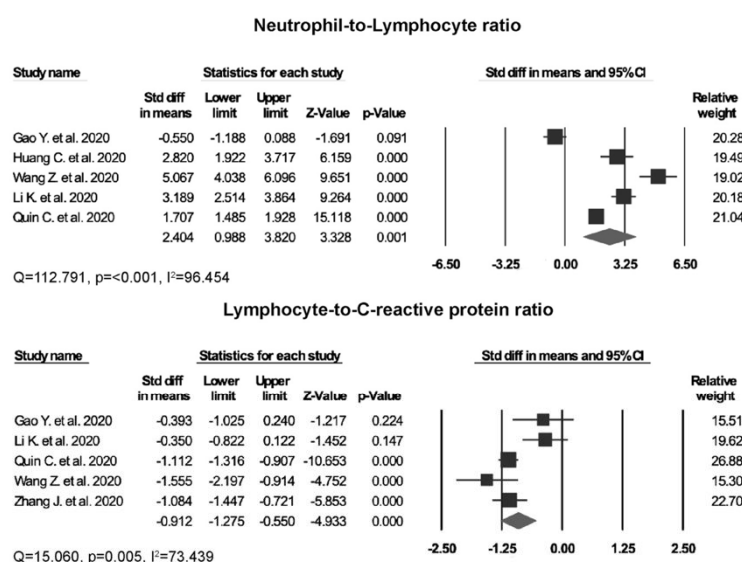
=> Elle permet ainsi de dresser un algorithme ayant pour objectif de faciliter la stratification du risque des patient et l’évaluation du pronostic ainsi que le triage.

=> Cette étude tire des conclusions très importantes et très prometteuse, il faudra confirmer ces données sur un échantillon plus large.

La méta-analyse, réalisée par Francisco Alejandro Lagunas-Rangel et Al, tire une conclusion similaire et rajoute les un nouvel indicateur le LCR(Lymphocytes to C reactive Proteine Ratio =Rapport lymphocytes sur la CRP) en analysant les données 828 patients dont 407 patients considérés comme grave (49,15%), à partir d'études menées toutes en Chine

La taille de l'échantillon variait entre 41 et 452 patients. La SMD (standardized mean difference = différence moyenne standardisée) (des cinq études utilisées pour chaque paramètre est résumée dans la figure 25. (72)

Rapport neutrophiles-lymphocytes et rapport lymphocytes-protéines C-réactives chez les patients atteints de coronavirus sévère 2019 (COVID-19): une méta-analyse



Journal of Medical Virology, Volume: 92, Issue: 10, Pages: 1733-1734, First published: 03 April 2020, DOI: (10.1002/jmv.25819)

**Figure 26 : Une méta-analyse du NLR et LCR (lymphocyte-to-C-reactive protein Ratio)
Chez le patient Atteint de la Covid-19 (72).**

/Résultats :

=> Chez les malades sévères :

- Les valeurs NLR (Neutrophiles to Lymphocytes Ratio =rapports neutrophiles sur lymphocytes) ont augmenté de manière significative avec (SMD = 2,404, IC à 95 % = 0,98-3,82)
- Les valeurs LCR étaient significativement diminuées (SMD = -0,912, IC à 95 % = -1,275 à -0,550).

/Conclusion

- Des **niveaux accrus de NLR** et de **faibles niveaux de LCR** reflétant un syndrome inflammatoire important et pourrait suggérer un **mauvais pronostic (72)**.

- La deuxième étude est plus significative que la première car la taille de l'échantillon est plus importante et elle intègre un nouveau paramètre c'est le LCR.

- Ces deux études renforcent le rôle du NLR qui devient de plus en plus plausible comme moyen pronostic et comme un critère de gravité, associés aux autres éléments cliniques et scannographiques.

4.2 Les plaquettes

4.2.1 Analyse quantitative des plaquettes

Dans une méta analyse réalisé par Lippi et Al (73) exploitant le résultat de 9 études, sur 1779 patients atteint de la COVID-19 :

/Sélection de l'échantillon : (Les caractéristiques,des études de l'équipe de recherche, incluses sont présentées dans le tableau 8)

- Sur les 1779 patients => 399 (22,4%) atteints d'une maladie grave

La taille de l'échantillon des études variait entre 12 et 1099 patients COVID-19, tandis que le taux de ceux atteints d'une maladie grave variait entre 14 et 62%.

-Huit études incluaient des patients chinois, tandis qu'une était à Singapour.

- Les critères de la gravité clinique définies dans ces études sont :

- * L'admission en USI,

- *Du recours à la ventilation mécanique ou

- *Du décès dans deux études

- *L'admission en USI dans deux études,

- *La progression vers le SDRA dans une étude, le décès dans trois études et le besoin d'une ventilation mécanique dans le reste de l'étude.

- Les huit études ont fourni des données sur la numération plaquettaire, tandis que quatre études seulement ont fourni des informations sur le taux de thrombopénie, où la thrombopénie était définie comme une numération plaquettaire $<150 \times 10^9$ / L dans deux études, alors qu'elle était fixée à $<100 \times 10^9$ / L dans les deux autres enquêtes.

Study ID	Country	N. Cases	Age	Female (%)	Platelet Count: all $\times 10^9/L$	Platelet Count: Non-Severe $\times 10^9/L$	Platelet Count: Severe $\times 10^9/L$	Thrombocytopenia (%): All	Thrombocytopenia (%): Non-Severe	Thrombocytopenia (%): Severe
Guan W et al. [11]	China	1099 (173 severe)	47 (median)	41.9%	168 (132–207)	172 (139–212)	137.5 (99.0–179.5)	36.2%	31.6%	57.7%
Huang et al. [12]	China	41 (13 severe)	49 year (median)	28.0%	164.5 (131.5–263.0)	196.0 (165.0–263.0)	140.0 (131.0–263.0)	5.0%	8.0%	4.0%
Liu et al. [13]	China	78 (11 severe)	38 (median)	50.0%	169.1 (57.3)	173.2 (55.4)	143.9 (64.8)	NR	NR	NR
Liu et al. [14]	China	12 (6 severe)	54 years (mean)	33.0%	160.3 (53.3)	186.2 (50.7)	139.5 (31.1)	41.7%	66.7%	16.7%
Ruan et al. [15]	China	150 (68 died)	67 (median) died, 50 (median) survived	32.0%	NR	173.6 (67.7)	222.1 (78.0)	NR	NR	NR
Wang et al. [16]	China	138 (36 severe)	56 (median)	45.7%	163 (123–191)	165 (125–188)	142 (119–202)	NR	NR	NR
Yang et al. [17]	China	52 (20 died)	59.7 (mean)	33.0%	NR	164 (74)	191 (63)	NR	NR	NR
Young et al. [18]	Singapore	18 (6 severe)	47 (median)	50.0%	159 (116–217)	159 (128–213)	156 (116–217)	NR	NR	NR
Zhou et al. [19]	China	137 (54 died)	56 (median)	38.0%	206.0 (155.0–262.0)	220 (168.0–271.0)	165.5 (107.0–229.0)	7%	1%	20%

Tableau VIII : Les caractéristiques des études de recherches incluses. (73)

NR = Non rapporté

/Résultats :

A) La différence moyenne de numération plaquettaire entre les patients atteints de la COVID-19 avec ou sans maladie grave dans les neuf études :

- ***Dans sept des études*** : les patients atteints de la COVID-19 sévère présentaient une numération plaquettaire inférieure à ceux des formes plus bénignes (différence moyenne comprise entre -3 et $-54 \times 10^9 / L$)

-Dans les deux autres études restantes : la numération plaquettaire était plus faible chez les patients atteints de formes non sévères de la COVID-19 (différence moyenne comprise entre 27 et 31×10^9 à la puissance $9 / L$).

=>Les résultats de ces neuf études objective que la numération plaquettaire a été significativement **plus faible** chez les patients atteints de la COVID-19 **plus sévère** par rapport au malades non sévères (Différence moyenne du nombre des plaquettes -31×10^9 à la puissance $9 / L$; IC à 95%, -35 à -29×10^9 à la puissance $9 / L$).

B) Les auteurs ont aussi analysé en sous-groupes de trois études ayant comme **critère de la gravité : la mortalité** (15,16 et 17 : voir tableau 8)

=> Les auteurs ont noté une baisse plus importante des plaquettes chez les patients décédés (DMP, $-48 \times 10^9 / L$; IC à 95%, -57 à $-39 \times 10^9 / L$; I2, 91% ; $p < 0,001$)

C) Dans l'analyse en sous-groupe des six études restantes ayant des définitions cliniques variables de la gravité et où **la mortalité n'était pas un critère principal** (11, 12, 13, 14, 16, 18 voir tableau 8)

=> les auteurs ont noté que les plaquettes sont restées significativement faibles dans les forme sévère (DMP, $-29 \times 10^9 / L$; IC à 95%, -32 à $-26 \times 10^9 / L$; I2, 92% ; $p < 0,001$)

D) Dans les quatre études rapportant le taux de thrombopénie :

Une numération plaquettaire inférieure à la limite inférieure de la plage de référence définie localement était associée à un risque multiplié par cinq de la COVID-19 sévère (Rapport de côtes, 5,13 ; IC à 95%, 1,81–14,58)

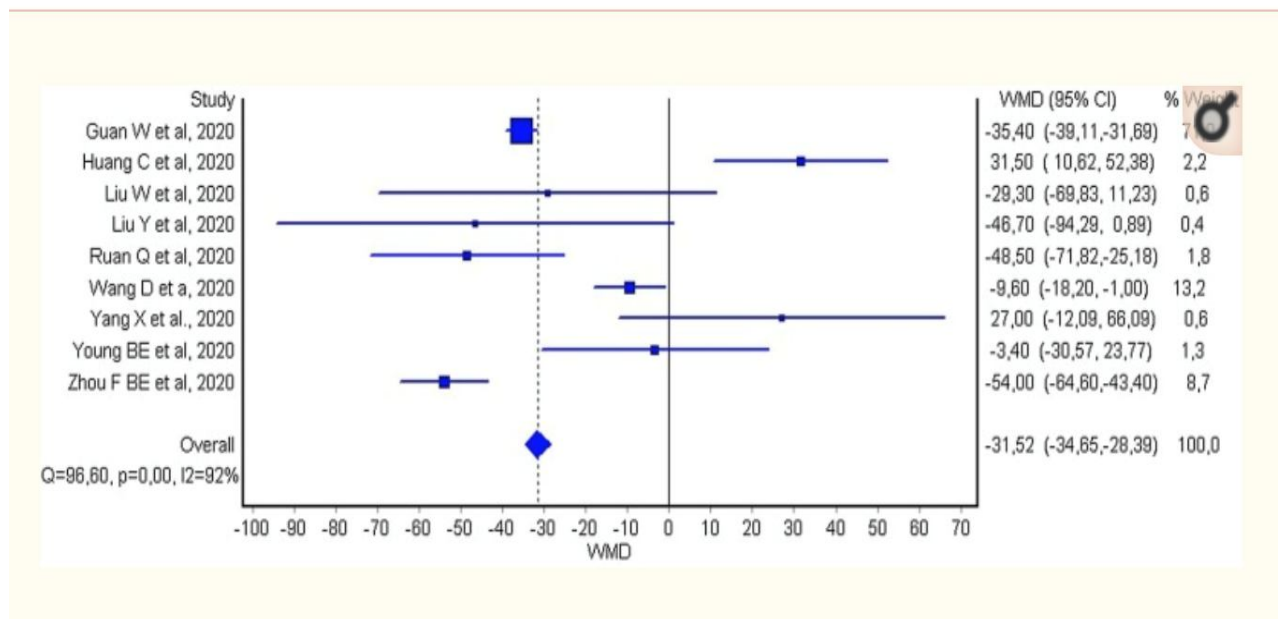


Figure 27: Graphique de la différence moyenne du nombre de plaquettes entre les patients atteint d'une forme sévère ou pas de la Covid-19.

Conclusion :

-Cette méta-analyse permet de suggérer la **thrombopénie** comme un critère de mauvais pronostic et aussi comme critère de gravité, cela a été prouvé dans l'étude de l'ensemble des cas et aussi dans l'étude des sous-groupes.

Discussion

-Nous remarquons que la sélection de l'échantillon, et comme la plupart des méta-analyses réalisés dans des centres différents et par des équipes différentes avec des moyens de sélections différents, souffre d'une hétérogénéité dans l'échantillon étudié sans compter les variations entre les laboratoires (automates et réactifs différents) les auteurs ont essayé de contourner cette hétérogénéités en utilisant l'étude des sous-groupes ayant une certaine homogénéité dans la définition de la sévérité.

4.2.2 Analyse qualitative des plaquettes

Sélection des Cas

Dans cette étude réalisée par *Panigada et Al (73)b*, Vingt-quatre patients atteint de la Covid-19 ont été évalués par la TEG à une seule occasion et six ont subi des mesures répétées pendant deux jours consécutifs par la suite pour un total **de 30 analyses**. (La thrombélastographie ou TEG est basée sur le principe que le résultat final du processus hémostatique est un caillot et ses propriétés physiques déterminent l'état hémostatique du patient) **(86)**

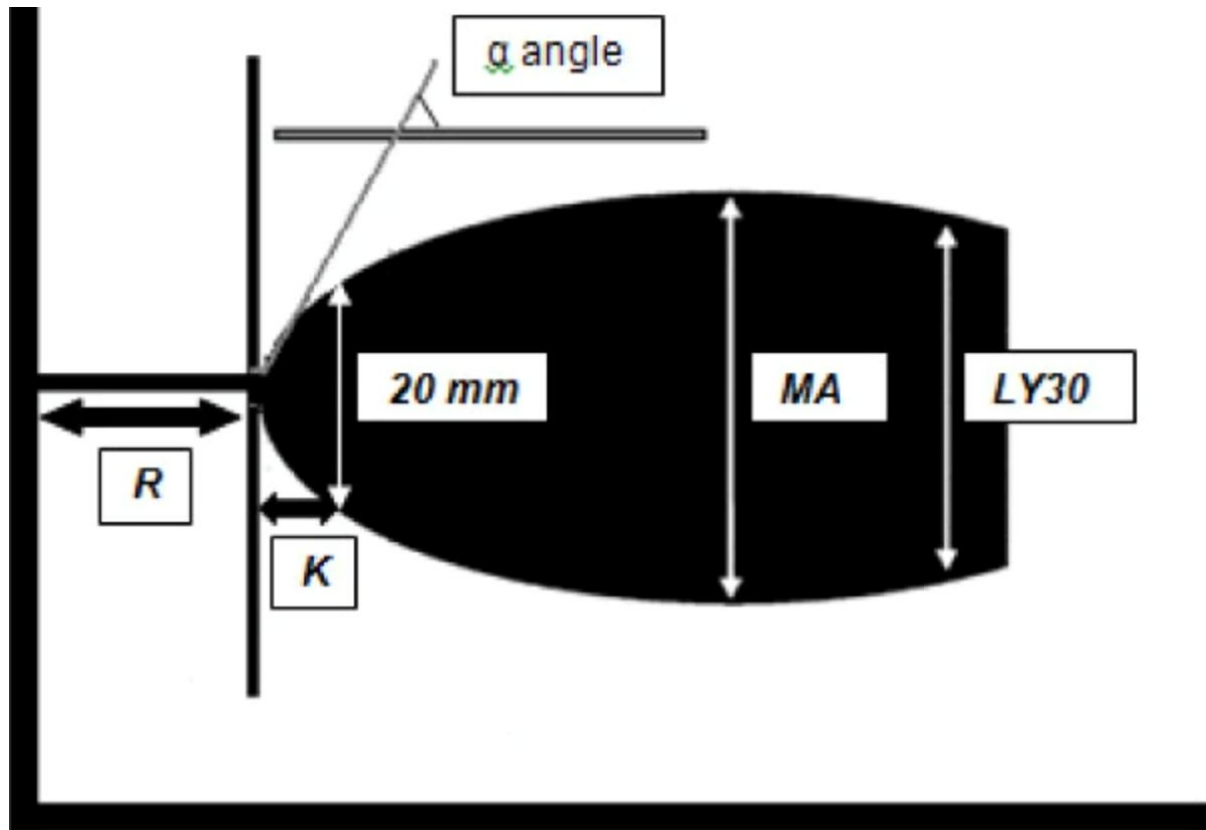


Figure 28 : représente une forme d'onde de signature représentative d'un tracé TEG normal.

R (secondes) = correspond au temps qui sépare le début du test et la formation initiale de la fibrine.

K (secondes) = temps nécessaire pour atteindre un certain niveau de force de caillot.

Amplitude = 20 mm

Angle α (degrés) = mesure la vitesse à laquelle la fibrine s'accumule et la réticulation a lieu, évalue donc le taux de formation de caillots

MA = Maximal Amplitude = Amplitude maximale (millimètres) = représente la résistance ultime du caillot de fibrine.

LY30 (%) = pourcentage de diminution de l'amplitude 30 minutes après l'Amplitude maximale et donne la mesure du degré de fibrinolyse. **(86)**

	Reference Range	Observations		No (%) <Lower limit or >Upper limit		No (%) < or > Mean Normal	
	Mean (Lower- Upper limits)	No*	Mean (min-max)	<Lower limit	>Upper limit	<Mean	>Mean
Age		24	56 (23 - 71)				
PT ratio	1.02 (0.84-1.20)	30	1.16 (0.99 - 1.50)	0 (0)	8 (27)	1 (3)	29 (97)
APTT ratio	1.00 (0.86-1.20)	30	0.98 (0.78 - 1.24)	5 (17)	2 (7)	19 (63)	11 (37)
D Dimer (ng/mL, FEU)	<500	30	4877 (1197 - 16954)	0 (0)	30 (100)		
Fibrinogen (mg/dL)	258 (165.0-350)	30	680 (234 - 1344)	0 (0)	28 (93)	1 (3)	29 (97)
Antithrombin (U/dL)	102 (82-122)	11	74 (45 - 120)	6 (55)	0 (0)	10 (91)	1 (9)
Protein C (U/dL)	113 (6-165)	11	122 (75 - 177)	0 (0)	2 (18)	4 (36)	7 (64)
Protein S free antigen (U/dL)		11	69 (33 - 109)				
Factor VIII (U/dL)	99 (51-147)	11	297 (223 - 470)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	11 (100)
VWF antigen (U/dl)	103 (40-165)	11	529 (210 - 863)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	11 (100)
VWF RiCof (U/dL)	96 (41-151)	11	387 (195 - 550)	0 (0)	11 (100)	0 (0)	11 (100)
TEG – R (min)	10.5 (4.0-8.0)	30	6.3 (3.0 - 11.9)	4 (13)	6 (20)	28 (93)	2 (7)
TEG – K (min)	2.1 (0.0-4.0)	30	1.5 (0.8 - 2.9)	0 (0)	0 (0)	27 (90)	3 (10)
TEG - Angle K (degree)	61.7 (47.0-74.0)	30	69.4 (51.1 - 78.5)	0 (0)	12 (40)	7 (23)	23 (77)
TEG – MA (mm)	70.8 (54.0-72.0)	30	79.1 (58.0 - 92.0)	0 (0)	25 (83)	4 (13)	26 (87)
TEG - LY30	0 (0-8)	29	7.8 (0 - 54.3)	0 (0)	7 (23)	29 (100)	0 (0)
Platelets (x10 ⁹ /L)	265 (130-400)	30	348 (59 - 577)	1 (3) *	0 (0)§	7 (23)	23 (77)
C-reactive	<0.5	30	16.1 (3.9 - 34.2)	0 (0)	30 (100)		

Tableau IX : montre les résultats de la TEG ainsi que l'hémostase et d'autres résultats biochimiques.

Résultats :

-Les valeurs de la TEG ont été comparées à la moyenne de la gamme de référence respective, préalablement établie dans le même laboratoire *sur 40 sujets adultes en bonne santé* :

=>Les valeurs R et K étaient plus courtes que la valeur moyenne de la population de référence dans 50% et 90% de la population COVID-19, respectivement.

=>Les valeurs d'angle K et d'AM (Amplitude maximale) étaient supérieures à la valeur moyenne de la population de référence dans 77% et 87% de la population COVID-19, respectivement.

=>La Ly-30 était inférieure à la moyenne de la population de référence dans 100% de la population COVID - 19.

=> Collectivement, les résultats thromboélastographiques chez les patients atteints de COVID-19 objectivent un état **d'hypercoagulabilité.**

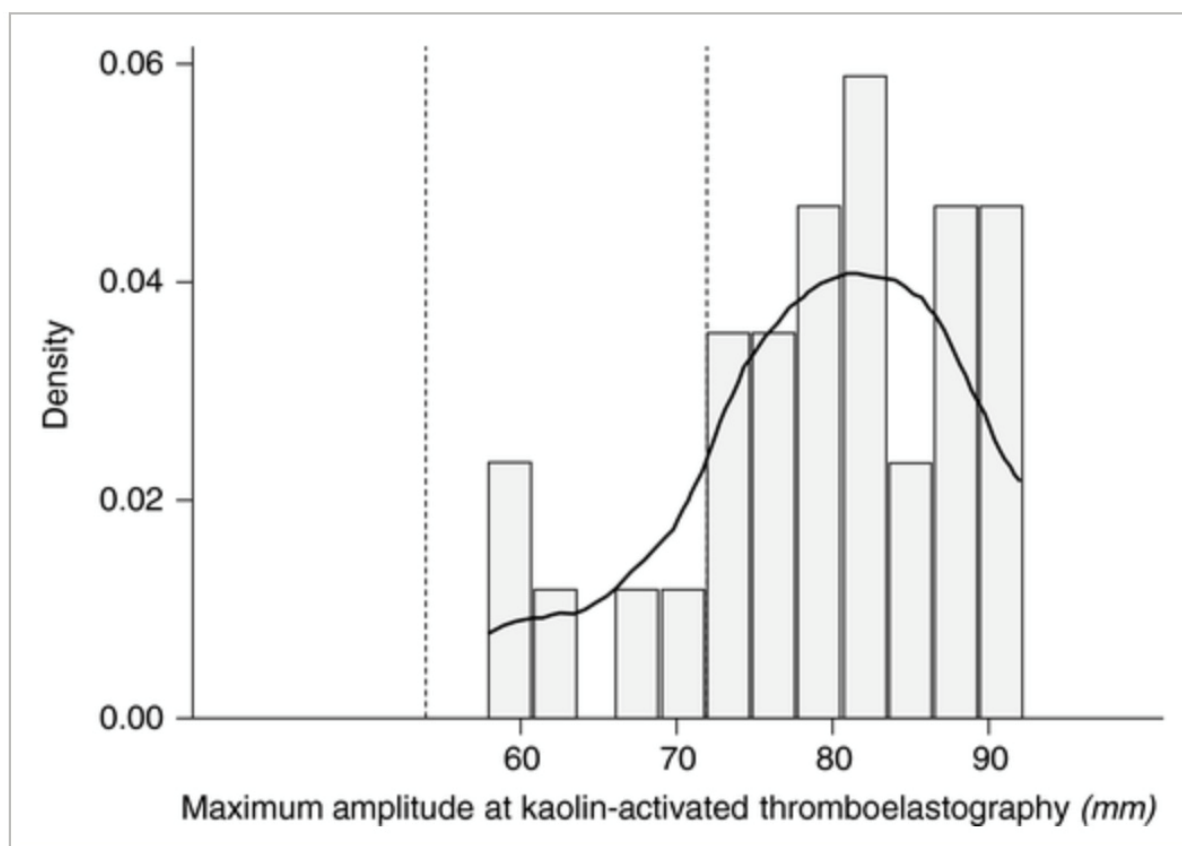


Figure 29 : Distribution des résultats de l'amplitude maximale du caillot (Maximal amplitude = MA) dans la population de patients.

Les lignes en forme de cloche et verticales représentent respectivement l'estimation de densité univariée et les limites de la plage de référence

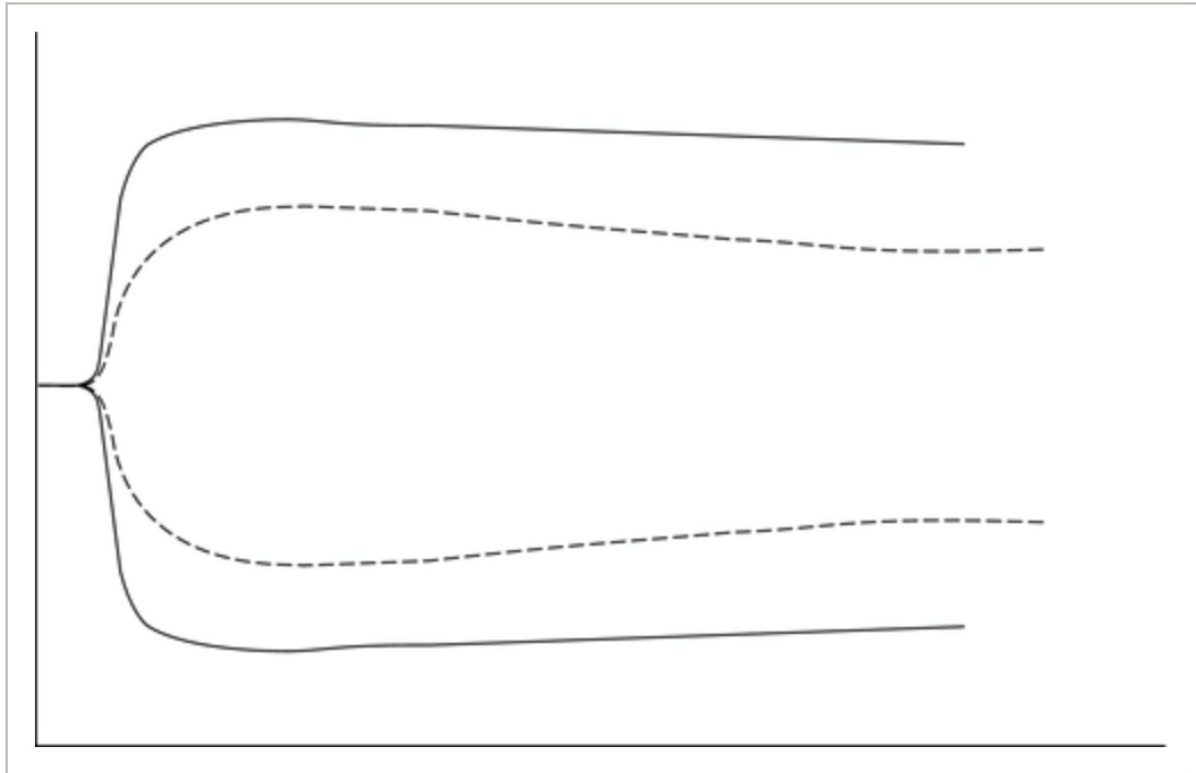


Figure 30 : La figure 2 montre des tracés TEG typiques pour un patient atteint de la COVID-19 et un témoin sain.

Tracés TEG : Les lignes supérieures et inférieures représentent respectivement un sujet sain et un patient COVID-19.

Le patient atteint de la COVID-19 était caractérisé par les paramètres TEG suivants : $R = 5,5$ minutes. $K = 0,9$ minute. Angle $K = 78,8^\circ$. $MA = 88,8$ mm

Conclusion et commentaire :

-L'Analyse qualitative des plaquettes des patients sévères reposant essentiellement sur les paramètres de la TEG sont significativement différents par rapport aux patients témoins=> induisant un état **d'hypercoagulabilité**.

- Les résultats de cette étude sont très intéressants car elle objective qu'en plus de l'atteinte quantitative nous avons une atteinte qualitative, mais malheureusement l'échantillon est ici aussi insuffisant, on note aussi que la TEG n'est pas un examen de routine disponible et qu'on ne pourrait pas répéter cette analyse dans les centres non spécialisés.

4.3 Le profil de la coagulation

-Le profil hématologique de la COVID-19 a été systématiquement associé à un tableau hypercoagulabilité avec des D-dimère élevés, des produits de dégradation de la fibrine élevée, un fibrinogène élevé, un taux de prothrombine bas et un temps de céphaline et activateur allongé (TCA). (74)

Physiopathologie :

-Il existe désormais des preuves évolutives que le SARS-COV-2 provoque l'activation de cellules inflammatoires telles que les neutrophiles, les monocytes et les cellules endothéliales, ce qui entraîne une libération de cytokines et une production excessive de coagulants tels que le *facteur tissulaire* et le *facteur Von Willebrand*.

- La circulation de la thrombine libre conduit à la formation d'un caillot de fibrine qui stimule la fibrinolyse avec l'activation des plaquettes qui aboutit finalement => à une thrombose microvasculaire généralisée.

-L'atteinte hépatique, que la COVID-19 et les changements hémostatiques qu'elle induit, reste à étudier.

- Une corrélation, entre les paramètres de la coagulation et le pronostic, a été fortement évoqué aussi. (74)

4.3.1 Les D Dimères

Dans cette étude de Zhang L et al, publié dans *the journal of thrombosis and haemostasis* (75), ayant comme objectif de préciser une valeur pronostique et une valeur seuil optimale des D-dimère à l'admission pour prédire la mortalité.

-Sélection de l'échantillon (voir Tableau 10) pour le D-dimère sur 343 patients sélectionnés :

*L'âge médian était de 62 ans (IQR, 48-69) allant de 18 ans à 92 ans.

*Au total, 37,6% (129/343) patients étaient âgés de plus de 65 ans.

* 50,3% (174/343) étaient des femmes.

TABLE 1 Baseline characteristics of 343 patients with Covid-19

Variable	Total n = 343	D-dimer < 2.0 n = 276	D-dimer ≥ 2.0 n = 67	P Value
Age (IQR), y	62.0 (48.0, 69.0)	59.0 (43.5, 68.0)	70.0 (62.2, 76.0)	<.001
Age > 65, n (%), y	129 (37.6)	88 (33.0)	41 (53.9)	<.001
Female, n (%)	174 (50.7)	145 (54.3)	29 (38.2)	.22
Underlying conditions, n (%)	120 (35.0)	79 (29.6)	41 (53.9)	<.001
Diabetes, n (%)	47 (13.7)	31 (11.6)	16 (21.1)	.007
Hypertension, n (%)	76 (22.2)	50 (18.7)	26 (34.2)	<.001
Coronary heart disease, n (%)	19 (5.5)	11 (4.1)	8 (10.5)	.02
COPD, n (%)	8 (2.3)	4 (1.5)	4 (5.3)	.05
Cancer, n (%)	9 (2.6)	5 (1.9)	4 (5.3)	.08
Stroke history, n (%)	8 (2.3)	2 (0.7)	6 (7.9)	<.001
Chronic kidney disease, n (%)	4 (1.2)	4 (1.5)	0 (0.0)	1.0
Atrial fibrillation, n (%)	4 (1.2)	2 (0.7)	2 (2.6)	.17
Chronic liver disease, n (%)	6 (1.7)	5 (1.9)	1 (1.3)	1.0
Routine tests on admission				
White blood cell, 10 ⁹ /L	6.66 ± 4.27	6.47 ± 4.38	7.44 ± 3.72	.09
Lymphocyte, 10 ⁹ /L (IQR)	1.36 (0.88, 1.76)	1.44 (1.03, 1.83)	0.83 (0.58, 1.24)	<.001
Neutrophil, 10 ⁹ /L (IQR)	3.68 (2.80, 5.06)	3.51 (2.71, 4.81)	4.71 (3.42, 7.32)	<.001
Hemoglobin, 10 ⁹ /L (IQR)	127 (115, 137)	127 (117, 139)	122 (110, 134)	.003
Platelet, 10 ⁹ /L	242.8 ± 92.3	249.3 ± 88.6	216 ± 102.7	.009
CRP, mg/L (IQR)	3.22 (0.34, 22.5)	1.69 (0.32, 16.6)	13.6 (1.77, 62.8)	<.001
Direct bilirubin	4.82 ± 1.46	4.83 ± 1.49	4.76 ± 1.34	.74
ALT, U/mL	28 (16, 49)	28 (16, 47)	30.5 (17, 60)	.34
Creatinine, μmol/L (IQR)	72 (59, 85)	70 (59, 83)	76 (64, 99)	.026
Prothrombin time, s (IQR)	11.7 (11.2, 12.3)	11.6 (11.1, 12.2)	12.3 (11.6, 13.1)	<.001
aPTT, s	29.4 ± 4.5	29.6 ± 4.3	28.8 ± 5.2	.21
Fibrinogen, g/L (IQR)	4.1 (3.1, 5.1)	4.1 (3.1, 5.1)	4.3 (3.2, 5.6)	.54
D-dimer, μg/mL (IQR)	0.54 (0.20, 1.41)	0.41 (0.15, 0.69)	4.76 (2.99, 11.9)	<.001
D-dimer ≤ 0.5 μg/mL, n (%)	164	/	/	/
Hospital stay, d	29 (21, 30)	29 (22, 30)	29 (19, 30)	.31
Nonsurvivors, n (%)	13 (3.8)	1 (0.4)	12 (15.8)	<.001

Note: Data are mean ± standard deviation, median (IQR), n (%). P values were calculated by t test, Mann-Whitney U test, chi-squared test, or Fisher exact test, as appropriate.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; aPTT, activated partial thromboplastin time; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRP, C-reaction protein; IQR, interquartile range.

Tableau X : présente les caractéristiques cliniques de base des patients, y compris l'âge, le sexe, les comorbidités et les résultats de laboratoire à l'admission.

Résultats :

- Au total, 13 décès toutes causes confondues sont survenus pendant l'hospitalisation.

- La valeur seuil optimale du D-dimère pour prédire les décès toutes causes confondues était de $2,0 \mu\text{g} / \text{mL}$ en utilisant la courbe ci-dessous avec :

*Une sensibilité de 92,3%.

*Une spécificité de 83,3%.

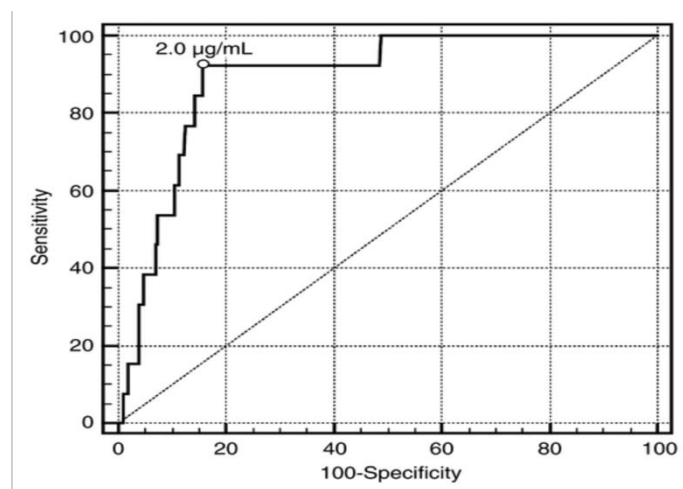


Figure 31 : courbe caractéristique de l'opérateur récepteur pour D-Dimère pour prédire les décès, le point de coupure optimal identifié comme le point le plus proche du coin supérieur gauche est égal à $2,0 \text{ ng} / \text{ml}$ (75)

-L'aire sous la courbe, pour les décès toutes causes confondues, était de 0,89.

- Selon les auteurs. Parmi les tests de laboratoire de routine, et selon l'indice C, les *D-dimère* sont les plus élevés pour prédire la **mortalité** à l'hôpital chez les patients atteints de la Covid-19.

-Le tableau 2, selon les indices C, indiquent que : *les lymphocytes, le taux*

de prothrombine et la CRP sont également des *puissants critères de la mortalité pour ces patients.*

Table 2. C-statistic of routine tests to predict mortality in patients with Covid-19

Routine Laboratory Tests	C-index	95% CI
D-dimer	0.883	0.842-0.916
Lymphocyte	0.872	0.832-0.906
Prothrombin time	0.858	0.814-0.895
C-reaction protein	0.844	0.799-0.882
Platelet	0.781	0.734-0.824
Neutrophil	0.773	0.725-0.817
White blood cell	0.625	0.571-0.676
Hemoglobin	0.583	0.528-0.635
Creatinine	0.567	0.510-0.623

Tableau XI : Statistiques des tests de routine pour prédire la mortalité chez les patients atteints de la Covid-19. CI =IC=Interval de confiance

La valeur des D-Dimères à l'admission :

- Les D-dimères de 276 patients à l'admission étaient inférieurs à 2,0 µg / ml.
- Les D-dimère de 67 patients étaient supérieurs à 2,0 µg / ml.
- Par rapport aux patients avec des niveaux de D-dimères inférieurs à 2,0 µg / mL, les patients avec des niveaux de D-dimères $\geq 2,0$ µg / ml avaient :

*Une incidence plus élevée de maladie sous-jacente : le diabète (P = 0,007),

L'hypertension ($P < 0,001$), les maladies coronariennes ($P = 0,02$) et des antécédents

D'AVC ($P < 0,001$).

*Une spécificité dans le profil biologique : taux plus faible de lymphocytes ($P < .001$),

D'hémoglobine ($P = .003$), de numération plaquettaire ($P = .009$) et un taux plus élevé de PNN ($P < .001$), protéine C-réactive ($P < .001$) et le temps de prothrombine ($P < .001$).

La valeur des D-dimère seraient elles liés à un mauvais pronostic ?

Toujours d'après l'étude de Zhang et al :

- 13 événements de décès sont survenus au cours de l'hospitalisation, dont 12 ont été observés chez les patients avec des niveaux de D-dimères $\geq 2,0 \mu\text{g} / \text{mL}$ à l'admission.
- Comparativement à un seul événement de ce type chez ceux avec des niveaux de D-dimères négatifs ($< 2,0 \mu\text{g} / \text{ml}$) à l'admission (12/67 vs 1/276).

Les auteurs se sont basés (voir la figure 2) sur les courbes de survie de Kaplan-Meier pour les niveaux de D-dimères ont montré que le niveau de D-dimères $\geq 2,0 \mu\text{g} / \text{mL}$ était le prédicteur significatif des décès ultérieurs ($P < .001$; HR, 51,5 ; IC à 95%, 12,9-206,7).

La signification statistique de la **séparation** entre les deux groupes a été atteinte **à 7 jours**.

Pour essayer de connaître le risque propre des D-Dimère (car les patients ayant des D-Dimère élevés avaient des maladies sous-jacente et un bilan biologique perturbé) : les auteurs ont analysé *le risque proportionnel de Cox* qui a montré qu'un niveau élevé de D-dimères était également un déterminant significatif ($P = .003$, HR ajusté, 22,4; IC à 95%, 2,86-175,7) après ajustement du sexe, de l'âge, avec ou sans maladie sous-jacente.

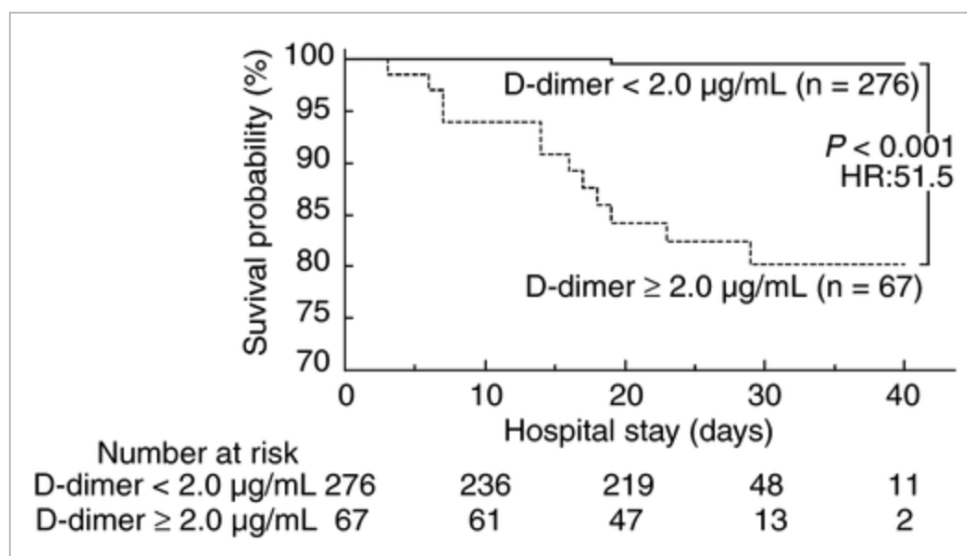


Figure 32 : Courbes de survie de Kaplan-Meier pour les niveaux de D-Dimères à l'admission.

La signification statistique de la séparation entre deux groupes a été obtenue à 7 jours après l'admission.

HR = Hazard Ratio.

-Dans le même sujet le mémoire, réalisé par Dr Sabri.Y sous la direction du Professeur Masrar.A, qui a eu pour objectif de comparer la valeur de D-dimère chez de patient atteint de la Covid-19 et chez des patients non infectés. (76)

*Sélection des patients :

+517 patients au total, hospitalisés entre le 15/03/2020 et 15/08/2020.

- + RT-PCR Sars-Cov-2 positif pour tout l'échantillon.
- + Les patients ont bénéficié d'au moins un dosage de D-dimère
- + Sur les 517 patients, 228 étaient de sexe féminin soit 44% et 289 étaient de sexe masculin avec un sexe ratio H/F = 1.26.
- + Cas témoins : sont les mesures de D-Dimère chez des patients pour d'autres maladies.

***Résultats et conclusion :**

- la moyenne globale de D-dimère retrouvée : 3,56 µgFEU/ml (avec un CV de 13,61 et **58,87%** des prélèvements avaient un taux de D-dimère supérieur au seuil de positivité (0,5 µgFEU/ml))
- Les patients admis pour Covid-19 n'avaient pas une moyenne des taux de D-dimères élevés pour cette série comparativement aux autres analyses de laboratoire réalisés chez des patients pour d'autres maladies.
- *Pour les auteurs les D-Dimère ne permettent pas de distinguer entre les patients atteints de la Covid-19 et les autres patients uniquement*

4.3.2 Les cytokines et l'orage cytokinique

De plus en plus d'évidences scientifiques suggèrent que la réponse immunitaire de l'hôte contribue aux formes sévères d'infections au MERS-CoV, au SARS-CoV et au SARS-CoV-2 (77) (78).

Cette réaction inflammatoire a été associée à une augmentation des admissions en unité de soins intensifs (USI) et à une mortalité due au COVID-19.

D'après l'étude de Mahmudpour et Al **(79)** :

- Les concentrations chez les patients atteints de la Covid-19 des :

* Des facteur de stimulation des colonies : de granulocytes (G-CSF)

* Protéine 10 induite par l'interféron gamma (IP10)

* Protéine chimio attractive monocyte 1 (MCP1)

* Protéine inflammatoire macrophage 1 alpha (MIP1A)

*Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α)

Sont plus élevé chez les patients admis en USI par rapport aux patients non- admis en USI.

Selon une autre étude réalisée par Chen T et Al **(80)** des niveaux augmentés de :

-Récepteur de l'interleukine-2 (IL-2), d'interleukine-6 (IL-6), d'interleukine-8 (IL-8) d'interleukine-10 (IL-10) et de TNF α

=> ont été trouvés chez des personnes décédées des suites de la COVID-19 par rapport aux patients qui s'étaient rétablis de la maladie.

La revue de littérature de Hu B et Al **(81)**, vient confirmer les résultats des études précédents :

=>En montrant dans :

- le tableau 1 : Les changements induits par les trois coronavirus (MERS-CoV, SARS-CoV and SARS-Cov2), dans les principales cytokines.

cytokines	SARS-CoV ⁴¹	MERS-CoV ⁴²	SARS-CoV-2 ^{2,43,44}
	↑ IL-1β	↑ IL-15	↑ IL-2
	↑ IL-6	↑ IL-17	↑ IL-4
	↑ IL-8	↑ IFN-γ	↑ IL-6
	↑ IL-12	↑ TNF-α	↑ IL-7
	↑ IP-10		↑ IL-10
	↑ MCP-1		↑ G-CSF
	↑ IFN-γ		↑ IP-10
	↓ IL-4		↑ MCP-1
			↑ MIP1A
			↑ TNF-α
			↑ IFN-γ

Note: ↑ = increased. ↓ = decreased.

Abbreviations: G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; IFN-γ, interferon γ; IL, interleukin; IP-10, inducible protein 10; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome coronavirus; MIP1A, macrophage inflammatory protein 1 alpha; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TNF-α, tumor necrosis factor α.

Tableau XII : Les principales cytokines liées à l'orage cytokiniques lors d'une infection à coronavirus.

- Le tableau 2 : Les schémas de sécrétion de cytokines basés sur la gravité de la COVID-19.

State of COVID-19	Uninfected individual	Mild and moderate COVID-19	Severe COVID-19
Symptoms	No symptoms	Fever, myalgia, fatigue, or dyspnea	Fever, myalgia, fatigue, dyspnea, ARDS, or MOF
Cytokine patterns	No cytokines	↑ IL-6, IL-10, and TNF-α	↑ ↑ IL-6, IL-10, TNF-α, IL-2, and MCP-1
T cell lymphopenia	No changes	↓ Lymphocytes (CD4 ⁺ T and CD8 ⁺ T cells)	↓ ↓ Lymphocytes (CD4 ⁺ T cells, especially CD8 ⁺ T cells)

Tableau XIII : Modèles de symptômes, sécrétion de cytokines et lymphopénie à cellules T en fonction de la gravité des signes cliniques de la COVID-19.

MOF = défaillance multi viscérale

MCP1= Protéine chimio attractive monocyte 1

ARDS =SDRA = Syndrome de détresse respiratoire aigüe.

Résultats :

- Certains résultats d'études présentes dans cette revue de littérature ont montré : que les patients atteints de la « COVID - 19 sévère » présentent des taux **plus élevés** d'*IL - 2, IL -6, IL - 7, IL - 10, IP - 10, MCP - 1, TNF - α , protéine inflammatoire macrophagique 1 alpha et granulocyte - CSF* que les patients atteints « de la COVID-19 légères et modérées »

- Des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires (par exemple, IL-4 et IFN- γ) sont également observés chez les patients avec la COVID-19.

/ Liu et al **(82)** ont trouvé des diminutions significatives et soutenues du nombre de lymphocytes (cellules CD4 + et CD8 +) en particulier les cellules T CD8 +, mais une augmentation du nombre de neutrophiles chez les patients atteints de la COVID-19 sévère par rapport aux patients légers.

En fin la meta-analyse réalisée par Liu Y et Al **(83)** note :

- Le fait que l'orage cytokinique se serait produit chez des patients infectés par le SARS-Cov 2.

- Une élévation significative dans 38 des 48 cytokines / chimiokines plasmatiques chez les patients atteints de pneumonie **sévère** à COVID-19 par rapport aux individus en **bonne santé**.

- 15 cytokines sont **linéairement associées** à une lésion pulmonaire (selon le score de Murray) et les auteurs suggèrent que ces cytokines deviennent des biomarqueurs potentiels de la gravité de la maladie, ces cytokines comprennent :

- l'IFN- α 2, l'IFN- γ ,

- l'IL1ra, l'IL2, 4, 7, 10, 12 et 17,

- Chimiotokine IP-10,
- le G-CSF et le M-CSF.

Les auteurs notent aussi que les niveaux de cytokines pro-inflammatoires Th1, Th2 et Th17 ont tous été augmentés.

La plupart des études précédentes ont « prouvée » le grand impact de l'orage cytokinique dans la pneumonie grave et à la mortalité liée au Covid-19, une étude comparative des cas de la Covid-19 avec d'autres cas graves hospitalisés pour d'autres pathologies publiées par Kox.M et Al (84) vient de ROUVRIRE largement le débat.

Analyse de l'étude de Kox.M et Al :

Sélection de l'échantillon

- 46 patients hospitalisés *pour la COVID-19 ayant un SDRA.*
- 51 ayant choc *septique avec un SDRA.*
- 15 avec *choc septique sans SDRA.*
- 30 avec *arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital*
- 62 avec des *polytraumatismes.*

-Les auteurs n'ont pas relevé des différences significatives : de sexe ou d'âge entre les patients atteints de la COVID-19 et les autres groupes de patients.

- Spécificité des patients atteints de la Covid-19 avec un taux de maladie sous-jacente augmenté : l'insuffisance cardiovasculaire était plus fréquente, la gravité globale de la maladie et le nombre de leucocytes étaient plus faibles, et les lésions pulmonaires étaient plus graves par rapport aux autres groupes, ils avaient aussi un indice de masse corporelle et une prévalence de diabète plus élevés que les patients atteints d'arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital et de polytraumatisme.

Résultats :

- Les taux des 3 cytokines étaient significativement **plus faibles** chez les patients atteints de la COVID-19 que chez les patients en choc septique avec un SDRA,

- Les patients atteints de COVID-19 présentaient également des concentrations d'IL-6 et d'IL-8 significativement **plus faibles** que les patients présentant un choc septique sans SDRA.

- Les taux de TNF chez les patients atteints de la COVID-19 étaient plus élevés que ceux des patients polytraumatisés.

-Aucune différence entre les patients atteints de la COVID-19 et les patients victimes d'*arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital* ou de polytraumatisés n'était présente pour l'IL-6.

- Pour l'IL-8, des concentrations **plus faibles** ont été trouvées chez les patients atteints de la

COVID-19 par rapport aux patients atteints d'*arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital*, alors qu'aucune différence par rapport au groupe polytraumatisés n'a été observée.

Conclusion et commentaire :

Les résultats de cette étude montrent que les patients atteints de la Covid-19 avait des taux généralement plus faibles de quelques cytokines par rapport aux autres patients dans un état grave pour d'autres pathologies ce qui montre que la covid-19 n'aurait pas vraiment « une particularité de l'orage cytokinique » selon les auteurs, contredisant la plupart des autres études publiées.

4.3.3 Le TP et le TCA

D'après l'article de Lin j et Al, paru dans *Journal of medical virology* (85), qui tente de mener une méta-analyse en revoyant systématiquement les indicateurs de la coagulation sanguine chez les patients atteints de la COVID-19 sévère portant sur un total de 13 études toutes menées en chine et avec au total 1341 patients adultes inclus dans cette analyse et qui définit de manière homogènes la gravité.

-Sélection des patients de l'étude :

* Pour le TCA :

Cinq études ont analysé le TCA impliquant :

+262 patients non sévères.

+122 sévères.

*Pour le TP :

Cinq études portant sur :

+302 patients non sévères.

+ 151 patients sévères.

-Résultats :

- 2 études ont été contradictoire en comparant les cas graves et non graves :

* Des études ont montré un TP augmenté et un TCA raccourcis chez des patients atteints de la COVID-19 sévère, contrairement à une autre étude qui a rapporté un TP bas et un TCA allongé.

- Le TP est légèrement plus bas dans le groupe sévère que dans le groupe non sévère, mais la différence n'était pas significative.

- Cette méta-analyse n'a trouvé ***aucune différence significative du TP et du TCA entre les groupes sévère et non sévère à l'admission.***

Conclusion et commentaire :

- Le TP et le TCA apparaissent comme non pertinent pour une détection précoce de la gravité et peuvent être influencés par de nombreux facteurs (anticoagulation par exemple)

- Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la forte hétérogénéité et de la taille de l'échantillon réduite pour l'analyse de ses deux paramètres.



Conclusion



5 Conclusion

La Covid-19 a représenté et représente le défi sanitaire international de l'année 2020 et peut être bien des prochaines années à venir, ce coronavirus a causé la pandémie la plus importante depuis la grippe espagnole de 1918.

La clinique de la Covid-19 est marqué par un grand polymorphisme, qui devrait faire suspecter le diagnostic et réaliser une RT-PCR représentant le GOLD STANDARD diagnostic en se basant sur les techniques de la biologie moléculaire.

Les examens scannographies ont une bonne sensibilité, et pourraient s'ajouter au test RT-PCR afin d'augmenter la sensibilité de ce dernier, le Co-Rads est devenu aujourd'hui le langage standardisé entre les praticiens en matière d'images scannographiques suspectes de la Covid-19.

L'hématologie chez les patients atteints par la Covid-19 a été associée dès les premières recherches chinoises à des perturbations et a été le sujet de plusieurs études qui ont apportés des informations précieuses surtout pour les paramètres comme le taux de plaquettes, le taux de lymphocytes, le taux de neutrophiles et les rapports qui en découlent. Ces spécificités permettraient selon plusieurs auteurs de prédire le pronostic, d'évaluer la gravité voir de suivre l'évolution sous traitement, et pourraient s'associer aux critères de pronostic, de gravité et de guérison cliniques et radiologiques.

D'autres paramètres et notions ont été le sujet de grands espoirs au début, et ensuite des débats et de controverses comme « l'orage cytokinique » ou le taux de D-dimère.

Les paramètres hématologiques devraient être le sujet de plus de recherches sur des échantillons plus larges et plus homogènes afin obtenir des résultats plus fiables et exploitables dans la pratique.



Résumés



Résumé

Titre : Troubles hématologiques et Covid-19.

Auteur : Farissi Ali

Encadrant : Pr. Masrar AZLARAB

Mots clés : Covid-19, SARS-Cov2, pandémie, Hématologie, Coagulation.

La Covid-19 est une infection virale causée par le SARS-Cov2, cette infection a été déclarée comme pandémie par l'OMS, le diagnostic de référence est basé sur la biologie moléculaire par RT-PCR.

Plusieurs anomalies hématologiques étaient associées à l'infection par la Covid-19 et certaines anomalies étaient plus accentuées dans les cas sévères. La lymphopénie et la baisse du LYM%(pourcentage de lymphocytes) et le TLM(pourcentage des lymphocytes en fonction du temps) qui permettraient de suivre l'évolution de la maladie et de prédire le pronostic, d'autres auteurs ont associé les rapports NLR(rapport neutrophile/lymphocytes) et LCR(rapport lymphocytes/CRP) à l'âge et ont obtenu des algorithmes permettant d'apprécier le pronostic et d'évaluer la gravité, et en analysant l'aspect quantitatif des plaquettes quelques auteurs suggèrent la thrombopénie comme un critère de mauvais pronostic, une étude qualitative analysant la TEG (thromboélastographie) a retrouvé que la TEG des patients atteints par la forme sévère était significativement différente par rapport aux patients témoins, induisant un état d'hypercoagulabilité. D'autres auteurs rapportent que les D-dimères augmentés ont été trouvés chez des personnes décédées des suites de la COVID-19 et qu'il y aurait une valeur seuil associée au décès. L'orage cytokinique a été rapporté dans plusieurs études, mais d'autres auteurs affirment que ces constatations ne sont pas spécifiques des formes sévères de la Covid-19 mais qu'elles sont présentes dans plusieurs autres cas sévères admis en USI, en ce qui concerne le TP et le TCA aucune différence significative entre les groupes sévère et non sévère à l'admission n'a été retrouvée par certains auteurs alors que d'autres rapportent des valeurs contradictoires.

Nul doute que l'infection par la Covid-19 est associée à de nombreuses anomalies du bilan hématologiques permettant de distinguer les patients dans un état grave et ceux avec un mauvais pronostic.

Abstract

Title: Blood disorders and Covid-19

Author: Farissi Ali

Supervisor: Pr. Masrar AZLARAB

Keywords: Covid-19, SARS-Cov2, pandemic, Hematology, Coagulation.

Covid-19 is a viral infection caused by SARS-Cov2, this infection has been declared a pandemic by WHO, the baseline diagnosis is based on molecular biology by RT-PCR.

Several hematological abnormalities were associated with the Covid-19 infection and some abnormalities were more accentuated in severe cases of the disease: lymphopenia and the decrease in LYM% (percentage of lymphocytes) and MLT (percentage of lymphocytes based on time) which would make it possible to follow the course of the disease and predict the prognosis, other authors have associated the NLR (neutrophil / lymphocyte ratio) and LCR (lymphocyte /CRP ratio) ratios with age and obtained algorithms to assess the prognosis and assess the severity, and by analyzing the quantitative aspect of platelets, some authors suggest thrombocytopenia as a criterion of poor prognosis, a qualitative study analyzing the TEG thromboelastography found that the TEG of patients affected by the severe form was significantly different from the control patients, inducing a state of hypercoagulability. Other authors report that the increased D-dimers have been found in people who have died from COVID-19 and that there is a cut-off value associated with death.

The cytokine storm has been reported in several studies, but other authors state that these findings are not specific to severe forms of Covid-19 but that they are present in several other severe cases admitted to the ICU, in this regard. Concerning PT and aPTT, no significant difference between the severe and non-severe groups on admission was found by some authors while others reported contradictory values.

There is no doubt that the infection by Covid-19 is associated with many abnormalities of the hematological workup sometimes more marked in patients in a serious condition.

ملخص

العنوان: اضطرابات الدم و Covid-19

المؤلف: فارسي علي

المشرف: الأستاذة مسرار أزلراب

الكلمات الأساسية: كوفيد19 ، الجائحة ، أمراض الدم ، التخثر ، SARS-Cov2 .

كوفيد19 هو عدوى فيروسية يسببها SARS-Cov2 ، وقد أعلنت منظمة الصحة العالمية عن هذه العدوى بأنها وباء ، ويستند التشخيص الأساسي إلى البيولوجيا الجزيئية بواسطة RT-PCR.

ارتبطت العديد من الإضطرابات الدموية بعدوى Covid-19 وكانت بعض التشوهات أكثر حدة في الحالات الشديدة من المرض: قلة اللمفاويات وانخفاض LYM % (النسبة المئوية للخلايا الليمفاوية) و MLT (النسبة المئوية للخلايا الليمفاوية بناءً الوقت) مما يجعل من الممكن متابعة مسار المرض والتنبؤ بالتشخيص ، فقد ربط مؤلفون آخرون نسب NLR (نسبة النوتروفيلات / اللمفاويات) و LCR (نسبة الخلايا الليمفاوية / CRP) مع العمر وتم الحصول عليها خوارزميات لتقييم الأمل وتقييم الخطورة، ومن خلال تحليل الجانب الكمي للصفائح الدموية ، يقترح بعض المؤلفين قلة الصفيحات كمعيار للأمل السيء ، دراسة نوعية لتحليل TEG (الترومبوإلاستوغرافيا) وجدت أن TEG للمرضى المتضررين من الشكل الحاد مختلف بشكل كبير عن مرضى الآخرون ، مما أدى إلى حالة من فرط التخثر. أفاد مؤلفون آخرون أنه تم العثور على زيادة في D-dimers في الأشخاص الذين ماتوا من كوفيد19 وأن هناك قيمة حدية مرتبطة بالوفاة. تم الإبلاغ عن عاصفة السيوتوكين في العديد من الدراسات ، لكن ذكر مؤلفون آخرون أن هذه النتائج ليست خاصة بالأشكال الحادة من كوفيد19 ولكنها موجودة في العديد من الحالات الشديدة الأخرى التي تم قبولها في وحدة العناية المركزة ، إك فيما يتعلق بـ TP و aPTT ، لم يتم العثور على فرق كبير بين المجموعات الخطيرة وغير الشديدة عند القبول من قبل بعض المؤلفين ، بينما أبلغ آخرون عن قيم متناقضة.

ليس هناك شك في أن الإصابة بفيروس كوفيد -19 مرتبطة بالعديد من التشوهات في فحص الدم في بعض الأحيان أكثر وضوحاً في المرضى الذين يعانون من حالة خطيرة.



Bibliographie



- [1] <http://www.anam.ma/wp-content/uploads/2020/11/protocole-th--apeutique-de-pec-de-la-covid.pdf>)
- [2] J. De Greef, L. Pothén, H. Yildiz, W. Poncin, G. Reyckler, S. Brilot, S. Demartin, E. Lagneaux, R. Lattenist, J. Lux, G. Pierman, G. Vandercam, S. Wallemacq, A. Scohy, A. Verroken, B. Mwenge, G. Liistro, A. Froidure, C. Pilette, L. Belkhir, J-C. Yombi Publié dans la revue de : Mai 2020 Rubrique(s) SARS COV 2 : <https://www.louvainmedical.be/fr/article/covid-19-infection-par-le-virus-sars-cov-2>
- [3] Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. Malays J Pathol. 2020 Apr;42(1):3-11. PMID: 32342926.
- [4] Mise à jour quotidienne sur la Covid-19 du campus numérique de Médecine d'urgence en langue française, <https://urgences-serveur.fr/covid-19-mise-au-point-quotidienne#Signes-biologiques>
- [5] <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/coronaviruses>
- [6] Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. [Updated 2020 Oct 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. [Figure, Covid 19, Corona Replication. Contributed by Rohan Bir Singh, MD] Available from:
- [7] (Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. Option/Bio. 2020;31(619):15-20. doi:10.1016/S0992-5945(20)30178-1)

- [8] [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- [9] <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> Dashboard from the Jhons Hopkins University)
- [10] <https://covid19.who.int/>
- [11] <http://www.covidmaroc.ma/pages/Accueilfr.aspx>)
- [12] Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26, 450–452 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- [13] (BY XIAOJUN LI, ELENA E. GIORGI, MANUKUMAR HONNAYAKANAHALLI MARICHANNEGOWDA, BRIAN FOLEY, CHUAN XIAO, XIANG-PENG KONG, YUE CHEN, S. GNANAKARAN, BETTE KORBER, FENG GAO SCIENCE ADVANCES01 JUL 2020 : EABB9153
- [14] Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020 Apr;10(2):102-108. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32282863; PMCID: PMC7104082<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045?via%3Dihub>

- [15] Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(19):1915–1923. doi:10.1001/jama.2020.6130
- [16] <https://www.panorapost.com/post.php?id=26069>(fichier original modifié pour montrer l’impact du levée du confinement
- [17] He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med. 2020;26(5):672-675 ; link = <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0869-5#citeas>
- [18] Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020. Apr 1.doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- [19] Centers for Disease C. Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19. 03 MAY 2020.
- [20] Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. JAMA. 2020;323(16):1610–1612. doi:10.1001/jama.2020.322
- [21] La Rosa G, Bonadonna L, Lucentini L, Kenmoe S, Suffredini E. Coronavirus in water environments: Occurrence, persistence and concentration methods - A scoping review. Water Res. 2020;179:115899. doi:10.1016/j.watres.2020.115899-

- [22] VAN DOREMALEN N BUSHMAKER T MORRIS DH ET AL. AEROSOL AND SURFACE STABILITY OF SARS-COV-2 AS COMPARED WITH SARS-COV-1. *N ENGL J MED*. 2020; (PUBLISHED ONLINE MARCH 17.) DOI:10.1056/NEJMC2004973
- [23] CHIN AWH, CHU JTS, PERERA MRA, HUI KPY, YEN HL, CHAN MCW, PEIRIS M, POON LLM. STABILITY OF SARS-COV-2 IN DIFFERENT ENVIRONMENTAL CONDITIONS. *LANCET MICROBE*. 2020 MAY;1(1):E10. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30003-3. EPUB 2020 APR 2. PMID: 32835322; PMCID: PMC7214863.
- [24] ALIFANO M, ALIFANO P, FORGEZ P, IANNELLI A. RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AT THE HEART OF COVID-19 PANDEMIC. *BIOCHIMIE*. 2020 JUL;174:30-33. DOI: 10.1016/J.BIOCHI.2020.04.008. EPUB 2020 APR 16. PMID: 32305506; PMCID: PMC7161528.
- [25] Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 May 21;526(1):135-140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044. EPUB 2020 Mar 19. PMID: 32199615; PMCID: PMC7156119. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X20305234?via%3Dihub>
- [26] <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0343-0> Teuwen, LA., Geldhof, V., Pasut, A. et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol* 20, 389–391 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>

- [27] Kaur S, Bansal R, Kollimuttathuillam S, et al. The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Aug 18]. *Blood Rev.* 2020;100743. doi:10.1016/j.blre.2020.100743 Link : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431319/>

- [28] Larsen JR, Martin MR, Martin JD, Kuhn P, Hicks JB. Modeling the Onset of Symptoms of COVID-19. *Front Public Health.* 2020 Aug 13;8:473. doi: 10.3389/fpubh.2020.00473. PMID: 32903584; PMCID: PMC7438535.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.00473/full#F3>

- [29] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32291463; PMCID: PMC7154064.

- [30] Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(9):e1003346. Published 2020 Sep 22. doi:10.1371/journal.pmed.1003346

- [31] Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, Ganesh S, Varsavsky T, Cardoso MJ, El-Sayed Moustafa JS, Visconti A, Hysi P, Bowyer RCE, Mangino M, Falchi M, Wolf J, Ourselin S, Chan AT, Steves CJ, Spector TD. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1037-1040. doi: 10.1038/s41591-020-0916-2. Epub 2020 May 11. PMID: 32393804.

- [32] <https://web.umons.ac.be/fr/covid-19-lumons-lance-une-etude-sur-la-perde-dodorat-et-de-gout/>
- [33] Lui, K., Wilson, M.P. & Low, G. Abdominal imaging findings in patients with SARS-CoV-2 infection: a scoping review. *Abdom Radiol* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02739-5>
- [34] Pan, Lei MD, PhD^{1,2}; Mu, Mi MD^{3,4}; Yang, Pengcheng MD⁵; Sun, Yu MD⁶; Wang, Runsheng MS⁷; Yan, Junhong MD⁸; Li, Pibao MD⁹; Hu, Baoguang MD, PhD¹⁰; Wang, Jing MS¹; Hu, Chao MS⁷; Jin, Yuan MD⁶; Niu, Xun MD⁶; Ping, Rongyu MD²; Du, Yingzhen MD⁷; Li, Tianzhi MD²; Xu, Guogang MD, PhD²; Hu, Qinyong MD⁵; Tu, Lei MD, PhD¹¹ Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study, *The American Journal of Gastroenterology*: May 2020 - Volume 115 - Issue 5 - p 766-773 doi: 10.14309/ajg.0000000000000620
- [35] Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther*. 2020 May 10:e13549. doi: 10.1111/dth.13549. Epub ahead of print. PMID: 32390279; PMCID: PMC7273098.
- [36] Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):575–578. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291

- [37] Chen L, Deng C, Chen C, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID- 19 in China: A cross-sectional study. MedRxIV, Published online March 2020.
- [38] Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020;75(18):2352-2371. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031
- [39] Lazzerini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, Arrhythmic Risk, and Inflammation: Mind the Gap! Circulation. 2020 Jul 7;142(1):7-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32286863.
- [40] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi:
- [41] Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, Azzarone M, Freyrie A. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1546. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31051-5. Epub 2020 May 5. PMID: 32423583; PMCID: PMC7200129.
- [42] Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. J Clin Neurosci. 2020;77:8-12. doi:10.1016/j.jocn.2020.05.017

- [43] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- [44] She J, Liu L, Liu W. COVID 19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020;92:747–754. <https://doi.org/10.1002/jmv.25807754> | SHE ET AL.
- [45] Hu T, Fang L, Junling W, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection in children and family prevention and control. *Med J Wuhan Univ (PrePrint).* 2020. 10.14188/j.1671-8852.2020.6020
- [46] Source de la photo : Zheng, F., Liao, C., Fan, Qh. et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *CURR MED SCI* 40, 275–280 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>
- [47] Xu Y, Li XF, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med (PrePrint).* 2020. 10.1038/s41591-020-0817-4
- [48] Biosafety in microbiological and biomedical laboratories, 5th Edition, CDC. Laboratory testing for middle East respiratory syndrome coronavirus, Interim guidanc.(revised), January 2018. WHO/MERS/LAB/15.1/Rev1/2018
- [49] Yan-Rong G., Qing-Dong C., Zhong-Si H. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research.* 2020;7(11)

- [50] Xie X., Zhong Z., Zhao W. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020 200343.
- [51] Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
- [52] Li Y., Yao L., Li J. Stability issues of RT-PCR testing of SARSCoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with Covid-19. *J Med Virol*. 2020;1–6.
- [53] Notomi T., Okayama H., Masubuchi Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res*. 2020;28(12):e63
- [54] Yan C, Cui J, Huang L, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(6):773–9.
- [55] Li H, Wang X, Liu W, et al. Survey and Visual Detection of Zaire ebolavirus in Clinical Samples Targeting the Nucleoprotein Gene in Sierra Leone [published correction appears in *Front Microbiol*. 2016;7:948]. *Front Microbiol*. 2015;6:1332. Published 2015 Dec 1. doi:10.3389/fmicb.2015.01332
- [56] <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
- [57] Source : <https://www.researchamerica.org/blog/explained-how-covid-19-serology-test-works-and-obstacles-its-use>

- [58] Huang Y, Cheng W, Zhao N, Qu H, Tian J. CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020 Sep;20(9):1010-1011. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30241-3. Epub 2020 Mar 26. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug;20(8):e180. PMID: 32222164; PMCID: PMC7195153.
- [59] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178626/fr/indications-du-scanner-thoracique
- [60] Zhou, S., Zhu, T., Wang, Y. et al. Imaging features and evolution on CT in 100 COVID-19 pneumonia patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* 30, 5446–5454 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06879-6>
- [61] Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020 Sep;296(3):E186-E188. doi: 10.1148/radiol.2020201544. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32324103; PMCID: PMC7233384.
- [62] Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, Schneider F, Labani A, Bilbault P, Molière S, Leyendecker P, Roy C, Ohana M. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology*. 2020 Sep;296(3):E189-E191. doi: 10.1148/radiol.2020201561. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32324102; PMCID: PMC7233397.

- [63] Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T, Quarles van Ufford H, Stöger L, Beenen L, Geurts B, Gietema H, Krdzalic J, Schaefer-Prokop C, van Ginneken B, Brink M; COVID-19 Standardized Reporting Working Group of the Dutch Radiological Society. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19-Definition
- [64] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
- [65] Dymond T. The Effects of Viral Infection on Lymphocyte Metabolism: A New Perspective on Disease Characterization. *Viral Immunol*. 2018 May;31(4):278-281. doi: 10.1089/vim.2017.0194. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29485944.)
- [66] Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
- [67] Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, Bornheimer SJ, O'Gorman M. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry A*. 2020 Aug;97(8):772-776. doi: 10.1002/cyto.a.24172. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32542842; PMCID: PMC7323417.

- [68] Tan, L., Wang, Q., Zhang, D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther* 5, 33 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
- [69] Fan Wang, Jiayan Nie, Haizhou Wang, Qiu Zhao, Yong Xiong, Liping Deng, Shihui Song, Zhiyong Ma, Pingzheng Mo, Yongxi Zhang, Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 221, Issue 11, 1 June 2020, Pages 1762–1769, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>
- [70] Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013 Mar;13(3):159-75. doi: 10.1038/nri3399. PMID: 23435331.)
- [71] Liu, J., Liu, Y., Xiang, P. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 18, 206 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
- [72] Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Apr 3:10.1002/jmv.25819. doi: 10.1002/jmv.25819. Epub ahead of print. PMID: 32242950; PMCID: PMC7228336.
- [73] Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020 Jul;506:145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32178975; PMCID: PMC7102663.

- [73]b Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, Pesenti A, Peyvandi F, Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32302438.
- [74] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
- [75] Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Jun;18(6):1324-1329. doi: 10.1111/jth.14859. PMID: 32306492; PMCID: PMC7264730.
- [76] Sabri Y, Masrar.A, PROFIL DES D-DIMERES ET COVID19 : ÉTUDE DESCRIPTIVE AUTOUR DE 517 CAS , MEMOIRE DE FIN DE SPECIALITE Faculté de médecine et pharmacie de Rabat. Session Septembre 2020.
- [77] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 30;; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

- [78] Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, Lit LC, Hui DS, Chan MH, Chung SS, Sung JJ. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004 Apr;136(1):95-103. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x. PMID: 15030519; PMCID: PMC1808997)
- [79] Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 2020 Sep;133:155151. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155151. Epub 2020 May 30. PMID: 32544563; PMCID: PMC7260598.)
- [80] Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091. Erratum in: *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295. PMID: 32217556; PMCID: PMC7190011
- [81] Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Jun 27;10.1002/jmv.26232. doi: 10.1002/jmv.26232. Epub ahead of print. PMID: 32592501; PMCID: PMC7361342
- [82] Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763.
- [83] Liu Y, Zhang C, Huang F, et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev*. 2020;7(6):1003-1011. doi:10.1093/nsr/nwaa037

- [84] Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA*. 2020;324(15):1565–1567.
doi:10.1001/jama.2020.17052
- [85] Lin J, Yan H, Chen H, et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Jul 24]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26346.
doi:10.1002/jmv.26346
- [86] da Luz, L.T., Nascimento, B. & Rizoli, S. Thrombelastography (TEG[®]): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation . *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 21, 29 (2013).
<https://doi.org/10.1186/1757-7241-21-29>

Serment d' Hippocrate

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

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

قسم أبقرات

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي 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 مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق 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: 417

سنة : 2020

اضطرابات الدم وكوفيد - 19

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيد علي فارسي

المزاد في 08 يوليوز 1995 بفاس

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : كوفيد - 19؛ سارس كوف 2؛ جائحة؛ أمراض الدم؛ تخثر الدم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيدة سعاد بنكيران
مشرف	أستاذة في علم الدم البيولوجي السيد عز العرب مسرار
عضو	أستاذ في علم الدم البيولوجي السيدة منى نزيه
عضو	أستاذة في علم الدم البيولوجي السيد أنس الجعيدي
	أستاذ في علم الدم البيولوجي